

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. A. Kühn,
Prof. Dr. H. G. Lasch
Abteilung: Prof. Dr. H. G. Lasch

**Gerinnungsanalytische und histologische Untersuchungen
beim Sanarelli-Schwartzman-Phänomen nach Verab-
reichung von "essentiellen" Phospholipiden, Vitamin E
und Vitamin B₆.**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Rolf Obst
aus Düsseldorf

1969

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H. A. Kühn,
Prof. Dr. H. G. Lasch
Abteilung: Prof. Dr. H. G. Lasch

**Gerinnungsanalytische und histologische Untersuchungen
beim Sanarelli-Schwartzman-Phänomen nach Verab-
reichung von "essentiellen" Phospholipiden, Vitamin E
und Vitamin B₆.**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Rolf Obst
aus Düsseldorf

1969



Dekan: Prof. Dr. E. Habermann

Referent: Prof. Dr. H. G. Lasch

Korreferent: Prof. Dr. H. J. Dengler

1 Einleitung

Zur Pathophysiologie und Pathogenese des generalisierten
Sanarelli-Schwartzman-Phänomens

1

11 Veränderungen im Blutgerinnungssystem im Verlaufe eines ge-
neralisierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomens

1

12 Kreislaufveränderungen nach Endotoxin

4

13 Die Rolle des retikulo - endothelialen Systems im Rahmen des
generalisierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomens

6

14 Beeinflussung der fibrinolytischen Aktivität

7

15 Leukocyten

9

16 Glukokortikoide

10

17 Veränderungen der Serumfette

11

18 Das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen bei schwangeren Tieren

11

181 Möglichkeiten der Auslösung eines generalisierten SSP
bei schwangeren Tieren

12

182 Die Präparation eines generalisierten SSP durch die
Schwangerschaft

14

19 Fragestellung der Arbeit

16

2 Material und Methodik

18

21 Substanzen

18

	Seite
211 Endotoxin	18
212 " Essentielle " Phospholipide (EPL)	18
213 Vitamin E	18
214 Vitamin B ₆	19
22 Tiere	19
221 Technik der vaginalen Untersuchung	19
222 Injektionen	20
223 Blutabnahme	20
23 Methoden	20
231 Gerinnungsanalysen	20
2311 Thrombelastographie (TEG)	20
2312 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	21
2313 Thrombinzeit	21
2314 Bestimmung des Prothrombins	22
2315 Bestimmung des Faktors V	22
2316 Bestimmung des Fibrinogens	23
2317 Zählung der Thromboeyten	23

	Seite
232 Zählung der Leukocyten	24
233 Histologische Färbemethoden	24
234 Statistische Untersuchungen	24
2341 t - Test	24
2342 Chi - Quadrat Verfahren	26
2343 Standardabweichung	27
24 Versuchsanordnung	27
241 in vivo	27
2411 Gruppe A	28
2412 Gruppe B	28
2413 Gruppe C	28
2414 Gruppe D	29
2415 Gruppe E	29
242 in vitro	30
3 <u>Ergebnisse</u>	31
31 Gruppe A Das Blutgerinnungssystem von unbehandelten schwangeren Ratten und seine Veränderung nach Endotoxin	31
311 Gruppe A ₁ Vergleich der Blutgerinnungsanalysen zwi- schen schwangeren und nicht schwangeren Ratten	31

312	Gruppe A ₂	Einfluß einer Endotoxininjektion auf das Blutgerinnungssystem der schwangeren Ratte	34
32	Gruppe B	Die Wirkung einer Vorbehandlung mit Vitamin E und " essentiellen " Phospholipiden (EPL) auf das generalisierte Sanarelli-Shwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte	42
321	Gruppe B ₁	Kontrolltiere	42
322	Gruppe B ₂	Vorbehandlung mit " essentiellen " Phospholipiden (EPL), 3 ml EPL/kg Körpergewicht	43
323	Gruppe B ₃	Vitamin E Vorbehandlung, 2 x 0,75 mg Vitamin E/kg Körpergewicht	49
33	Gruppe C	Die Wirkung einer Vorbehandlung mit Vitamin E und " essentiellen " Phospholipiden (EPL) auf das generalisierte Sanarelli-Shwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte	52
331			
331	Gruppe C ₁	Kontrolltiere	52
332	Gruppe C ₂	Vorbehandlung mit " essentiellen " Phospholipiden (EPL), 6 ml/kg Körpergewicht	53
333	Gruppe C ₃	Vorbehandlung mit Vitamin E, 1,5 mg Vitamin E/kg Körpergewicht	58
34	Gruppe D	Die Wirkung einer Vorbehandlung mit Vitamin B ₆ und " essentiellen " Phospholipiden (EPL pur) ohne Vitaminzusatz auf das generalisierte Sanarelli-Shwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte	62
341	Gruppe D ₁	Kontrolltiere	62

	Seite
342 Gruppe D ₂ Vorbehandlung mit Vitamin B ₆ , 3 mg Vitamin B ₆ /kg Körpergewicht	63
343 Gruppe D ₃ Vorbehandlung mit " essentiellen " Phospholipiden ohne Vitaminzusatz (EPL pur), 6 ml/kg Körpergewicht	64
35 Gruppe E Die Wirkung der " essentiellen " Phospholipide (EPL) auf das Blutgerinnungssystem der schwangeren Ratte	66
351 Gruppe E ₁ Zweimalige EPL - Injektion (6 ml/kg Körpergewicht), Tod 7 1/2 Stunden nach der ersten Injektion	67
352 Gruppe E ₂ Zweimalige EPL - Injektion (6 ml/kg Körpergewicht), Tod 11 1/2 Stunden nach der ersten Injektion	70
353 Gruppe E ₃ Zweimalige EPL - Injektion (3 ml/kg Körpergewicht), Tod 11 1/2 Stunden nach der ersten Injektion	73
36 Die Wirkung von " essentiellen Phospholipiden ", Vitamin E und Vitamin B ₆ auf das Blutgerinnungssystem in vitro	73
361 " Essentielle " Phospholipide (EPL)	73
362 Vitamin E	74
363 Vitamin B ₆	76
4 <u>Diskussion</u>	77
5 <u>Zusammenfassung</u>	89
6 <u>Anhang: Einzelwerte der Gerinnungsuntersuchungen</u>	90
7 <u>Literaturverzeichnis</u>	113



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0048

1 Einleitung

Zur Pathophysiologie und Pathogenese des generalisierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomens

11 Veränderungen im Blutgerinnungssystem im Verlaufe eines generalisierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomens

Das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) ist definiert als ein generalisierter Verschluss von Glomerulumkapillaren durch Fibrinthromben, die lange genug bestehen bleiben müssen, um eine Nierenrindennekrose hervorzurufen (90). Das klassische SSP läßt sich beim Kaninchen durch zweimalige, im Abstand von 24 Stunden erfolgende intravenöse Injektion mit Endotoxinen von gramnegativen Bakterien auslösen. Die Tiere zeigen einen protrahierten Schock und eine hämorrhagische Diathese, deren Ursache eine sogenannte "Verbrauchskoagulopathie" ist (75,76). Darunter versteht man den Aktivitätsverlust der Plasmafaktoren I,II,V,VII,VIII,IX,X,PTA,XII,XIII (61,103) sowie eine quantitative und qualitative Störung der Thrombocyten (25, 48,77,170).

Die Homöostase im intravasalen Umsatz der Blutgerinnung wird durch zelluläre und plasmatische Faktoren gewährleistet. Es ist vorstellbar, daß Gerinnungsfaktoren und Plättchen einem ständigen Umsatz in der Zirkulation unterliegen. Dieses wurde von LASCH und ROKA als latente Gerinnung bezeichnet (72,80). Das Gerinnungssystem wird nicht nur von Aktivatoren und Inhibitoren gesteuert, sondern ist auch abhängig von der Zirkulationsgeschwindigkeit, Phagocytosefunktion des RES, Gefäßwand und Fibrinolyse. Ein Beitrag zu dieser These ist, daß in den verschiedenen Abschnitten des Kreislaufes z.B. rechte Herzkammer - Nierenvene unterschiedliche Aktivitätsverhältnisse der Faktoren vorliegen (144). Abbildung 1 veranschaulicht schematisch die Stellung der einzelnen Komponenten zueinander im Rahmen einer physiologisch unterschwellig ablaufenden Gerinnung (75). Störungen in diesem Gleichgewicht durch Überwiegen der Prokoagulantien oder Verminderung der Antikoagulantien können zu einer intravasal ablaufenden Gerinnung führen.

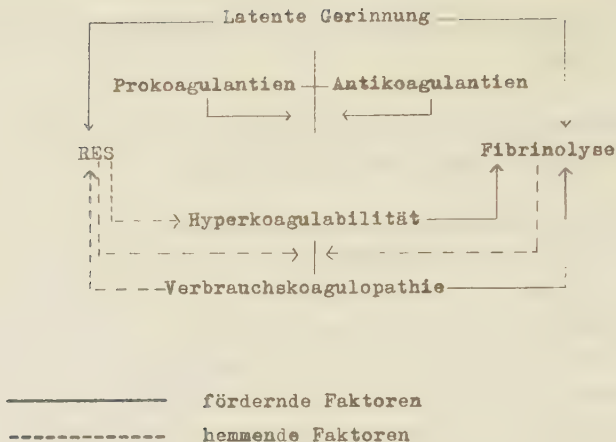


Abb. 1: Beeinflussung zellulärer und plasmatischer Faktoren bei pathologisch gesteigerter Gerinnbarkeit des Blutes

Aus : Lasch. H.G., et al., Pathophysiology, clinical manifestation and therapy of consumption coagulopathy. Amer.J. Cardiol. 20, 381, 1967

Zur Auslösung des klassischen generalisierten SSP beim Kaninchen sind 2 intravenöse Endotoxininjektionen im Abstand von 24 Stunden notwendig. Nach der ersten sogenannten präparierenden Injektion kommt es nach anfänglicher Hyperkoagulabilität zu einem leichten Verbrauch der Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, VIII (61, 103), zu einer Leuko- und Thrombocytopenie. Vor der zweiten Injektion, der sogenannten provozierenden Injektion, besteht eine Leukocytose, eine leichte Thrombocytopenie. Das Prothrombin hat seinen Ausgangswert wieder erreicht, während das Fibrinogen auf das Doppelte seines Ausgangswertes erhöht ist. Nach der 2. Injektion entwickelt sich ein noch stärkerer Aktivitätsverlust der Faktoren, eine Thrombocytopenie und Leukopenie (61, 103). Ursache dieser Gerinnungsstörungen ist das intravasale Auftreten von Thrombin, welches nicht nur Fibrinogen in Fibrin überführt (133), sondern über die visköse Metamorphose der Thrombo-

cyten den Thrombocytensturz auslöst (84). Infusionen von Heparin als Antithrombin vor der zweiten Injektion hemmt die Entwicklung eines SSP (34), ebenso wie Dicumarol (151). Die Plättchen werden durch Endotoxin quantitativ und qualitativ verändert(77). Es kommt zur Plättchenaggregation, zu einem Verlust von Plättchenfaktor 3 (48), zur Freisetzung einer plättchenverkumpenden Substanz, die nur in heparinisiertem Plasma nachweisbar ist (180). Daneben werden noch Histamin und Serotonin freigesetzt (25). Diese biogenen Amine tragen in hohem Maße zu den noch zu besprechenden Kreislaufveränderungen bei. Neben dem Freiwerden von thromboplastischem Material aus den Thrombocyten kommt es nach Endotoxin zu einem zusätzlichen Verlust an thromboplastischem Material aus der Gefäßwand. Dieses kann möglicherweise in die Blutbahn eintreten und den Umsatz der Blutgerinnungsfaktoren steigern (109). Die durch die Aktivierung des Gerinnungssystems auftretenden Zwischen- und Endprodukte werden vom RES phagocytiert (82,154,156). Gleichzeitig kommt es im Verlaufe der erhöhten Gerinnbarkeit zu einer Aktivitätszunahme des Antithrombokinase und zu einer Aktivitätsabnahme des Antithrombin III, die als Verbrauch durch das entstandene Thrombin gedeutet wird (78, 145). Die im Rahmen des SSP beobachtete Verminderung der fibrinolytischen Aktivität (79) verstärkt dazu noch die Ablagerung von Fibrin infolge Fehlen einer Lyse. Der während des SSP steigende Lipidspiegel (44,52) belastet zusätzlich die Phagocytosekapazität des RES (99). Ebenfalls muß an eine Hemmung der Fibrinolyse durch den erhöhten Lipidspiegel gedacht werden (7,20, 66,70,130,139) und an eine weitere Akzelerierung der Gerinnung, da man weiß, daß ein erhöhter Lipidspiegel eine Hyperkoagulabilität zur Folge haben kann (73,81,115,139). Durch die Einschränkung der Clearancemechanismen und den Veränderungen in der Mikrosirkulation, kommt es nach der zweiten Injektion zu einer Zunahme von intravasalem Thrombin und Thromboplastin, welches, länger im Blut kreisend, zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung führt mit Fibrinthromben in Lunge, Leber, Milz und vor allem in der Niere, welche für das SSP charakteristisch ist (93). Daß das morphologische Substrat Fibrin

ist, konnte elektronenmikroskopisch (17,88) und immunhistochemisch (94) nachgewiesen werden.

Der eigentliche Triggermechanismus, durch den Endotoxin die intravasale Gerinnung aktiviert, ist noch nicht bekannt.

Man vermutet:

1. Freisetzung von Plättchenfaktor 3 (134)
2. Hageman (FXII) - Aktivierung (101,133)
3. Freisetzung von Vaskulokinase (109)
4. Freisetzung von Proteasen aus Leukocyten (47)
5. Freisetzung von Gewebsthromboplastin (146)

12 Kreislaufveränderungen nach Endotoxin

Eine intravenöse Injektion von Endotoxin führt zu einem plötzlichen, kurzdauernden Blutdruckabfall. Ursache ist eine akute Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf und im venösen Schenkel des großen Kreislaufs. Der Abfall des arteriellen Druckes ist nicht die Folge einer akuten Linksinsuffizienz, sondern das Ergebnis eines verminderten venösen Rückstromes des Blutes zum Herzen (74). Diese initialen Kreislaufreaktionen scheinen Folge einer vermehrten Freisetzung von Histamin, möglicherweise auch von Serotonin und anderen biogenen Aminen (136). Durch die abklingende Wirkung des "freien Histamins" (141) und der damit verbundenen aufgehenden Sperrmechanismen und durch die erfolgte Katecholaminausschüttung (137) kommt es zu einem ansteigenden venösen Rückstrom des Blutes und einer Zunahme des Herzminutenvolumens. In dieser Phase machen sich nun die Störungen in der Mikrozirkulation bemerkbar. Infolge der durch die Katecholamine hervorgerufene Arteriolenkonstriktion kommt es zu einer verminderten Durchströmung der Kapillaren. Die Freisetzung des sogenannten induced Histamin (141) durch erhöhte Syntheserate von Histamin infolge einer Steigerung der Histidindecaboxylaseaktivität (144) führt zu einer Erweiterung der Kapillaren mit verlangsamer Durchströmung. Es entwickelt sich das sogenannte Blood - sludging (63). Erythrocytenaggregate, die thromboplastische Substanzen (126) freisetzen, Leukocyten- und

Plättchenaggregate führen zu einer Verlegung der Kapillaren. Dadurch entwickelt sich erneut ein verminderter venöser Rückstrom und eine zunehmende Anoxie der Zellen. Das Auftreten von sauren Stoffwechselprodukten (Milchsäure), die in Verbindung mit lokalen Peptiden zu einem Verlust des präkapillären Sphincterentonus führen, und die sich entwickelnde Acidose führen zum Schluß eines Circulus vitiosus mit Kreislaufzusammenbruch (37). Abbildung 2 veranschaulicht schematisch den möglichen Reaktionsablauf beim Endotoxinschock.

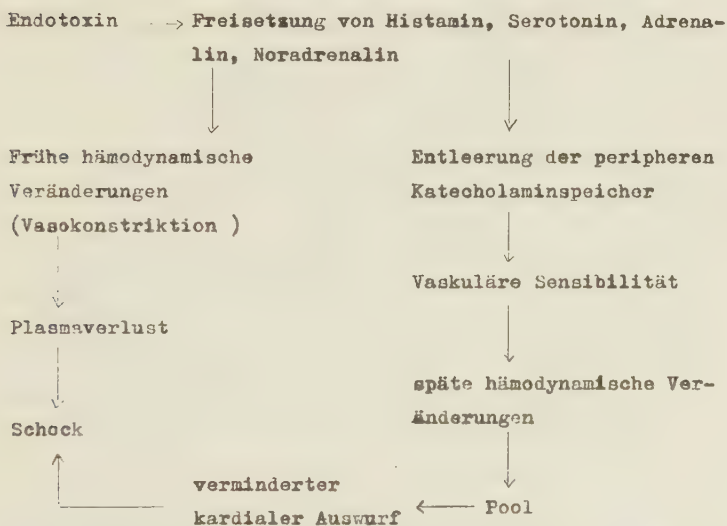


Abb. 2: Theorie des Reaktionsablaufs beim Endotoxinschock
Aus : Rosenberg, J.C., R.C. Lillehei, J. Longorbeam, and B. Zimmermann:

Studies on haemorrhagic and endotoxin shock in relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine, norepinephrine and serotonin.
Ann. of surgery 611, Okt. 1961

Die Rolle der Katecholamine in Verbindung mit Endotoxininjektion wurde mehrfach untersucht (161,164,184,185). ZWEIFACH et al. (184) zeigten, daß die nach Endotoxin anfängliche Hyperreaktivität der Gefäße in eine Hyporeaktivität umschlägt. Das Resultat war ein Pool in den erweiterten Kapillaren und Venolen mit Erscheinen von Petechien. Örtliche Applikation von Adrenalin in diesem Stadium waren gefolgt von einer Zunahme der Petechien. Nach THOMAS et al. (164) sollen die vasomotorischen Effekte von Adrenalin und Noradrenalin durch Serotonin und Endotoxin erhöht werden. SCHAYER et al. (142) halten es für möglich, daß eine ungenügende Histaminproduktion in der Niere - in ihren Versuchen stellten sie fest, daß nach einer Endotoxininjektion die Aktivität der Histidindecaboxylase reduziert war - die Katecholaminwirkung intensiviert, so daß die Glomerularkapillaren eine Veränderung erfahren, welche sie für das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen präpariert. MCKAY und Mitarbeiter zeigten, daß die Kapillardilatation ein wichtiger Faktor für die Lokalisation der Fibrinthromben ist (100,102). Daß die Katecholamine in der Pathogenese des Endotoxinschocks und des Sanarelli-Shwartzman-Phänomens eine entscheidende Rolle spielen, zeigen Untersuchungen mit alpha-Rezeptoren blockierenden Substanzen, die die Wirkung der Katecholamine auf die Gefäße unterbrechen. VICK (168) verhinderte den Endotoxinschock bei Affen durch Behandlung mit Phenoxybenzamin. WHITE (174) konnte dagegen den letalen Ausgang bei mit Phenoxybenzamin behandelten Ratten nicht verhindern, jedoch zeigten die Ratten geringere intestinale Läsionen als die Kontrolltiere. Bei durch Schwangerschaft präparierten Ratten konnte durch Gabe von alpha-Rezeptorenblocker das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen verhindert werden (110).

13 Die Rolle des retikulo - endothelialen Systems im Rahmen des generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomens

Das retikulo - endotheliale System (RES) als zellulärer Clearance-Mechanismus für Zwischen- und Endprodukte der Gerinnung (82,154,155,156) wird durch Endotoxin, welches selbst vom RES phagocytiert wird (19), in seiner Phagocytosekapazität stark beeinträchtigt. Nach BENACERRAF und SEBESTYEN (11) kann man bis zu 12 Stunden nach der ersten Endotoxininjektion einen progressiven Abfall der Phagocytosefunktion des retikulo - endothelialen Systems (RES) nachweisen. Injiziert man innerhalb dieser Zeit Thrombin, so entwickelt sich das typische Bild eines SSP. Nach 12 Stunden läßt sich durch Thrombin ein SSP nicht mehr auslösen, da dann die Phagocytosefunktion des RES wieder vorhanden ist. Injektion von Endotoxin führt nach diesen 12 Stunden zu einem SSP. Endotoxin muß also noch zusätzliche Effekte hervorrufen. Eine weitere Beeinträchtigung des RES kann durch die im Rahmen des SSP ansteigenden Lipide hervorgerufen werden (108), die die Phagocytosekapazität noch zusätzlich beeinträchtigen (24). GOOD und THOMES (34) haben nachgewiesen, daß nach Blockade des RES mit Thorotrast eine Endotoxininjektion genügt, um ein Sanarelii-Schwartzman-Phänomen auszulösen. Nach LEVIN und BECK soll Thorotrast aber auch die Fibrinolyse hemmen (85). So kann es infolge gestörter Abräumfunktion und Hemmung der Fibrinolyse zu einer intravasalen Gerinnung mit Mikrothrombosierung kommen.

14 Beeinflussung der fibrinolytischen Aktivität

Die Fibrinolyse spielt ebenfalls eine zentrale Rolle im Ablauf des Sanarelii-Schwartzman-Phänomens. Aktivierung des fibrinolytischen Systems durch Streptokinase (62,79,132) verhindert das SSP, während bei Hemmung der fibrinolytischen Aktivität durch Proteasen-Inhibitoren eine Injektion von Endotoxin genügt, um ein SSP auszulösen (10). BELLER und GRAEFF (9,35) konnten durch Endotoxininfusionen ein SSP beim Kaninchen auslösen. Während nach 8 - 14 Stunden alle Tiere Fi-

brinthromben in den Glomerulumkapillaren zeigten, waren nach 48 Stunden bei einigen Tieren keine Fibrinthromben mehr nachweisbar. Um zu beweisen, daß eine Lysis der Fibrinthromben stattgefunden hatte, entfernten sie bei Tieren die eine Niere nach der Endotoxininfusion zu einem Zeitpunkt, an dem Fibrinthromben vorhanden waren. Wurden die Tiere zu einem späteren Zeitpunkt getötet, so konnte man in der noch vorhandenen Niere keine Fibrinthromben mehr nachweisen. Kaninchen zeigen eine höhere Empfindlichkeit gegenüber der Entwicklung eines SSP als Ratten und Meerschweinchen. Nach SCOTT und BLASZYSKI (149) bestehen entgegengesetzte Beziehungen zwischen der Empfänglichkeit, ein SSP nach zweimaliger Endotoxininjektion zu produzieren und der Formation von Plasminogenaktivator in den Geweben, den sie nur mit Schwierigkeiten beim Kaninchen nachweisen konnten, leicht dagegen beim Meerschweinchen, bei denen aber ein SSP in der üblichen Weise nicht auslösbar ist. Eine fibrinolytische Aktivität scheint besonders in der Niere eine Rolle zu spielen. So findet sich ein erhöhter Plasminogenaktivatorspiegel im Glomerularendothel der nicht schwangeren Ratte im Gegensatz zur schwangeren Ratte (28).

Nach HOLEMANS und Mitarbeitern (46) ist die fibrinolytische Aktivität des renalen Venenblutes höher als die des Aortenblutes. Die Autoren halten eine Freisetzung von Plasminogenaktivator aus dem Gefäßendothel als kontinuierlichen Prozeß für möglich. Das fibrinolytische System wird, wenn es selbst nicht geschädigt ist, sehr schnell durch eine intravaskuläre Gerinnung aktiviert (2). Durch Thrombininfusionen beim Kaninchen kommt es zu einer dreifachen Zunahme der fibrinolytischen Aktivität des Nierenblutes gegenüber einer zweifachen Zunahme im Blut des Gesamtkreislaufes. Nach Denervation der linken Niere war die fibrinolytische Aktivität des Blutes der linken Niere gleich der fibrinolytischen Aktivität des Gesamtkreislaufes. Auf Grund dieser Befunde halten die Untersucher einen reflektorischen Charakter der Reaktion des antikoagulativen Systemes für wahrscheinlich (181).

15 Leukocyten

Nach der ersten präparierenden Endotoxininjektion fallen die Leukocyten extrem ab, erreichen aber vor der zweiten Injektion erhöhte Ausgangswerte. Nach der 2. Injektion entwickelt sich wiederum eine extreme Leukopenie (103). Ruft man durch Gaben von Stickstoff-Lost eine Leukopenie hervor, so läßt sich das SSP in üblicher Weise nicht mehr auslösen (161). HORN und SPICER (47) deuteten an, daß saure Mucopolysaccharide von zerstörten Leukocyten im zirkulierenden Blut für die Ablagerung von "Fibrinoid" in den Glomerulumkapillaren verantwortlich sind. Das Vorhandensein von zerstörten Leukocyten in den Pulmonalgefäßen wurde von McKAY und Mitarbeitern nachgewiesen (97). Unter der Vorstellung, daß zerstörte Leukocyten thromboplastisches Material freigeben, welches zu einer intravasalen Gerinnung führen könnte, zumal HJORT et al. (45) zeigen konnten, daß in den Leukocyten eine schwache thromboplastische Aktivität vorhanden ist, versuchten McKAY et al. (98) durch Infusion von Lysaten peritonealer Leukocyten von Ratten und Kaninchen ein SSP bei Tieren hervorzurufen, die durch Schwangerschaft, epsilon - aminocaproic acid (EACA), Thorotrast, Cortison und Endotoxin präpariert waren. Durch Infusion dieser Lysate konnte kein SSP hervorgehoben werden, obwohl in vitro Versuche das Vorhandensein von prokoagulatorischen Material bestätigten, welches aber ihrer Meinung nach zu gering war, um ein Sanarelli-Schwartzman-Phänomen zu erzeugen. In Untersuchungen von BLEYL (15) und ASTRUP et al. (5) wird gezeigt, daß in den Leukocyten fibrinolytische Aktivität vorhanden ist, die aber erst nach Zerfall der Leukocyten ihre volle Wirkung erreicht. Smith et al. (153) prüften das Verhalten der Plättchen, welche nach Stickstoff-Lost auch einen Abfall zeigten. Durch Plättcheninfusionen wurde die entstehende Thrombocytopenie wieder ausgeglichen. Trotzdem entwickelten die Tiere, die zuvor mit mechlor-ethamine hydrochlorid (Stickstoff-Lost Abkömmling) behandelt wurden, ein SSP. Tiere, die Stickstoff-Lost erhielten,

deren Knochenmark aber während der Behandlung durch Aortenligatur von der Wirkung der Substanz nicht betroffen wurden, reagierten nach der ersten Injektion mit einer Leukocytose und entwickelten nach der zweiten Injektion ein SSP. Das Versagen, ein SSP bei den mit Stickstoff-Lost behandelten Tieren ohne Aortenligatur hervorzurufen, ist weiter auf eine Thrombocytopenie noch auf Veränderungen des Gerinnungssystems zurückzuführen. Es ist anzunehmen, daß irgendein Faktor in den Leukocyten oder im Knochenmark notwendig für die Entwicklung eines SSP ist.

Untersuchungen von WENDT et al. (172) zeigen, daß nicht die Granulocytopenie im peripheren Blut entscheidend ist, sondern der Gesamtbestand, einschließlich der im Knochenmark vorhandenen Leukocyten. Nach ihren Untersuchungen wird ein SSP verhindert, wenn die Präparation am 3. Tag, die provozierende Injektion am 4. Tag nach Behandlung mit Stickstoff-Lost erfolgt, dagegen tritt eine Verhinderung des SSP nicht auf, wenn die Präparation am 4. Tag und die auslösende Injektion am 5. Tage erfolgt. Zu diesem Zeitpunkt sind nämlich wieder reife Granulocyten im Knochenmark vorhanden. Der Gesamtbestand an Leukocyten ist wieder normal, obwohl im peripheren Blut noch eine Leukopenie besteht. Infundiert man leukopenisch gemachte Kaninchen mit segmentkernigen Granulocyten, so ist die Reaktionsfähigkeit im Sinne eines SSP gegenüber intraaortalen Thrombininfusionen voll vorhanden. Isoliert gegeben präparieren mucopolysaccharidhaltige Granula für ein Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (172).

16 Glukokortikoide

Während Cortison beim Endotoxinschock einen schützenden Effekt zeigt (141), präpariert es für die Entwicklung eines SSP (163). Nach LERNER (83) sind auch bei dieser Versuchsanordnung Granulocyten erforderlich, um eine intravaskuläre Gerinnung mit Fibrinthromben in den Glomerula auszulösen.

17 Veränderungen der Serumfette

Eine Beteiligung der Fette ist schon SANARELLI (138) aufgefallen, als er in seinen Versuchen bei histologischen Untersuchungen feinkörnige, diffuse Fettablagerungen in den Kapillaren fand. Als Mobilisation von Depotfett deuteten KOVATS und Mitarbeiter (67,68) die Vermehrung der beta-Lipoproteide, des freien und veresterten Cholesterins nach Endotoxininjektion. HUTH et al. (52) fanden beim SSP eine charakteristische langanhaltende Vermehrung der cholesterinreichen beta-Lipoproteide. Nach HUTCHERSON (50) soll die Erhöhung der Serumlipide entweder durch einen Mangel an Verbrauch oder durch Auftreten eines aktuellen Inhibitors der Lipidhydrolyse zustande kommen. Durch Behandlung mit Reserpin bewiesen HUTH und KARLICZEK (51), daß die Endotoxin induzierte Hyperlipämie in einer Sympathikusaktivierung zu suchen ist. Die Hyperlipämie ist weniger ein Ausdruck eines verminderten Umsatzes, sondern Folge einer Mobilisation von freien Fettsäuren aus den Fettdepots. Die Veränderungen im Lipidspiegel tragen durch ihre Mitwirkung in der Hemmung der fibrinolytischen Aktivität, in der Aktivierung des Gerinnungssystems, durch Blockade des retikulo - endothelialen Systems in hohem Maße zu der Entwicklung eines SSP bei. So kommt es bei Ratten nach Auslösung einer alimentären Hyperlipämie unter Endotoxininjektion zu einer intravasalen Gerinnung, die durch Heparin verhindert wird (129). HUTH und Mitarbeiter (53) Infundierten Kaninchen 10%iges Lipofundin, welches zu einer leichten Gerinnungsstörung führte. Kombination von Fettinfusionen und Endotoxin führt zu einer schweren Verbrauchschoagulopathie mit hämorrhagischer Diathese.

18 Das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen bei schwangeren Tieren

Die physiologischste Art, ein Tier für das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen zu präparieren, ist die Schwangerschaft. Äqui-

valente für ein generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen beim Menschen treten vor allem in der Schwangerschaft auf, dabei können die pathogenetischen Mechanismen jeweils verschieden sein. Am Ende des Reaktionsablaufes steht die Verbrauchskoagulopathie mit Fibrinthromben in den Glomerulumpapillaren. Sanarelli-Shwartzman-Äquivalente findet man bei der vorzeitigen Placentalösung (54), beim septischen Abort (16,95), bei Fruchtwasserembolie (16). Nach Untersuchungen von BELLER (8) ist die Ursache für den septischen Abort fast ausnahmslos ein artifizieller Abort, wobei Coliinfektionen überwiegen. Die Infektion ist im Uterus lokalisiert, von dem gramnegative Keime oder Endotoxine in die Blutbahn eingeschwemmt werden. Bei Reproduktion im Tierversuch gelang es durch Infusion von Endotoxin ein generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen zu erzeugen (9).

181 Möglichkeiten der Auslösung eines generalisierten SSP bei schwangeren Tieren

Eine Endotoxininjektion führt bei schwangeren Kaninchen zu Fibrinthromben mit Nierenrindennekrose (3.13). Infolge intravasaler Gerinnungsvorgänge kommt es zu einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (131).

Im Gegensatz zum Kaninchen kann ein Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (SSP) bei nicht schwangeren Ratten weder durch zwei Endotoxininjektionen (178), noch durch Thorotrast und Endotoxin (MÜLLER - BERGHAUS: nicht publizierte Ergebnisse) ausgelöst werden. Hemmung der Fibrinolyse durch epsilon - aminocaproic acid (EACA) und nachfolgender Endotoxininjektion oder mit Thrombininfusionen (90) löst ein SSP auch bei der nicht schwangeren Ratte aus. Gleiche Versuchsanordnung beim nicht schwangeren Kaninchen löst ebenfalls ein SSP aus (82). So kann auch bei schwangeren Ratten ein SSP durch eine Endotoxininjektion hervorgerufen werden (178), wobei die Injektion in den letzten Tagen der Schwangerschaft zu erfolgen hat. Injektionen von Endotoxin am 12. Schwangerschaftstag ruft bei Ratten kein SSP hervor (57). Ein SSP läßt

sich bei schwangeren Tieren auch ohne Endotoxininjektion auslösen. SYMEONIDIS (159) und STAMMLER (157) verabreichten schwangeren Ratten hohe Dosen von Progesteron, welches zum Abort und zu einer Resorption der Foeten führte. Fibrinthromben und Nekrosen wurden in der Leber und der Niere gefunden. Der Mechanismus, der zu einer intravasalen Gerinnung führt, ist darin zu sehen, daß Progesteron die Uteruskontraktionen verhindert. Dies führt zu einem Absterben der Foeten mit Einschwemmung von gerinnungsaktivem Material aus der Placenta in den mütterlichen Kreislauf, wo es zu einer intravasalen Gerinnung kommt. Ein ähnlicher Mechanismus wäre bei der Entwicklung eines Sanarelli-Schwartzman-Phänomens durch Injektionen von Colchicin beim schwangeren Goldhamster zu diskutieren (31). WAUGH und PEARL (169) konnten durch intraperitoneale Injektionen von Serotonin bei schwangeren Ratten ebenfalls Glomerulumthromben mit Rindennekrose hervorrufen. Der pathophysiologische Mechanismus könnte einmal von der Placenta her in Gang gesetzt werden infolge Minderdurchblutung, Absterben der Foeten und Einschwemmung von thromboplastischen Substanzen in den mütterlichen Kreislauf, oder die Fibrinthromben könnten sekundär durch Ischämie mit nachfolgender Nekrose entstanden sein. McMAY und WONG (104) lösten ein SSP durch Vitamin E arme Diät in der Schwangerschaft aus. Durch Zerstörung der Trophoblasten infolge Vitamin E Mangels löst die Einschwemmung von thromboplastischem Material eine intravasale Gerinnung bei dem Muttertier aus. Die oben angeführten Befunde lassen daran denken, ob nicht vielleicht Endotoxin, in gleicher Weise über Uterus und Placenta wirkend, die Gerinnung im mütterlichen Organismus aktiviert. Um diese Fragen zu beantworten, wurden Ratten am 20. Schwangerschaftstag hysterektomiert. Endotoxininjektionen in verschiedenen Zeitabständen nach der Operation lösten bis 1 1/2 Stunden danach noch ein SSP in vollem Umfange aus; 3 - 4 Stunden nach der Operation nur noch vereinzelt. 24 Stunden nach der Operation war kein SSP mehr auslösbar. Diese Ergebnisse zeigen, daß dem Uterus, der Frucht

oder der Placenta für die Auslösung eines Endotoxin induzierten SSP keine Bedeutung zukommt (106).

82 Die Präparation eines Sanarelli-Schwartzman-Phänomens durch die Schwangerschaft

Die möglichen Mechanismen, durch die Schwangerschaft für ein SSP präparieren könnte, wären das in der Schwangerschaft bestehende erhöhte Gerinnungspotential (91,125), eine Erhöhung der Lipidfraktionen im Blut (158,173), eine Hemmung der fibrinolytischen Aktivität (90,113) und die in der Schwangerschaft erfolgenden hormonalen Veränderungen. NOLAN und ALI (114) glauben, daß der in der Schwangerschaft erhöhte Östrogenspiegel eine wichtige Rolle in der Antwort des Organismus auf injiziertes Endotoxin spielt. Sie fanden bei nicht schwangeren Ratten einen paradoxen Anstieg der Sensibilität gegenüber Endotoxin, wenn die Tiere 24 Stunden vor der Endotoxininjektion mit CEE (conjugated equine estrogens) behandelt wurden. Behandlung der Ratten mit CEE eine Stunde vor der Endotoxininjektion schützte die Tiere vor dem letalen Ausgang. Fibrinablagerungen wurden von den Untersuchern nicht gefunden. Das RES zeigte bei diesen Versuchen keine signifikanten Veränderungen. NICOL et al. (112) glauben, daß eine Stimulierung des RES durch exogen zugeführte Östrogene eine Rolle für den nicht letalen Ausgang spielen. Östrogene sollen die Phagocytoseaktivität des RES erhöhen, welche dem Organismus eine stärkere Abwehr erlaubt.

Die Stellung der Fibrinolyse in der Schwangerschaft wurde von MARGARETTEN et al. (90) klar herausgearbeitet. Tötet man schwangere und nicht schwangere Ratten gleich nach erfolgter Thrombininfusion, so lassen sich bei beiden Gruppen Fibrinthromben in den Glomerula nachweisen. Läßt man dagegen die Tiere länger leben, so lassen sich bei nicht schwangeren Tieren keine Fibrinthromben mehr nachweisen, während bei schwangeren Tieren die Fibrinthromben noch vorhanden sind. Hemmt man nun die fibrino-

lytische Aktivität durch epsilon - aminocaproic acid (EACA) bei nicht schwangeren Ratten, so lassen sich die Fibrinthromben nach Thrombininfusionen auch bei Tieren nachweisen, die man nach Ende der Infusion länger leben ließ. Epsilon - aminocaproic acid (EACA) hemmt aber nicht nur die Fibrinolyse, sondern hat auch auf das RES einen depressorischen Effekt (82). Neben der Fibrinolysehemmung könnte man auch eine Blockade des RES in der Schwangerschaft zu einer Potentierung des SSP beitragen. MARGARETTEN et al. (90) schließen das auf Grund histologischer Bilder mit der Begründung aus, daß man nach Thrombininfusionen bei schwangeren Tieren mehr Fibrinthromben hätte sehen müssen als bei nicht schwangeren Tieren. In anderen Versuchen wurde von den gleichen Autoren (99) gezeigt, daß in der Schwangerschaft die RES Clearance leicht beschleunigt ist. Daß das retikulo - endotheliale System (RES) in der Pathogenese des SSP der schwangeren Ratte geringe Bedeutung besitzt, spricht aus Versuchen von MÜLLER - BERGHAUS (nicht publizierte Daten), wobei eine RES Blockade durch Thorotrast bei nicht schwangeren Ratten mit nachfolgender Endotoxininjektion nicht zu einem Sanarelli-Schwartzman-Phänomen führt.

Neben der Fibrinolyse scheint das adrenerge System eine bedeutende Rolle für die Auslösung eines SSP bei der schwangeren Ratte zu besitzen. Die zwischen der 2. und 4. Stunde nach Endotoxininjektion auftretende Vasodilatation erscheint vor der Fibrindeposition (32), dabei sieht man nach erfolgter Fibrinablagerung eine andere Verteilung der Thromben als bei nicht schwangeren Tieren. Glomerulumthromben waren häufiger vorhanden. Daneben trat eine Verschiebung der Thromben von der Zentralvene in die periportal Sinusoide der Leber, in der Milz von der roten Pulpa in die Malpighischen Körperchen ein. Häufiger waren auch Nebennierenthromben zu sehen. Eine Blockade der alpha-Receptoren (110) verhindert das Auftreten des SSP. Nach Sympathektomie findet man in der denervierten Niere keine Fibrinthromben (120). Ebenso tritt nach Resistenzentwicklung gegenüber Adrenalin ein SSP nicht auf (36). Stimuliert man nun dagegen die alpha-Receptoren bei nicht schwangeren

Ratten mit gleichzeitiger Endotoxininjektion, so treten Fibrinthromben in der Niere auf. Diese verschwinden jedoch bald wieder. Wahrscheinlich mangelt es an einer Hemmung des fibrinolytischen Systems, so daß die Fibrinthromben wieder aufgelöst wurden (183). Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Schwangerschaft für die Entwicklung eines SSP präpariert. Injiziertes Endotoxin aktiviert die intravasale Gerinnung, wobei abgelagertes Fibrin nicht in dem Ausmaße aufgelöst werden kann, wie bei einem nicht schwangeren Tier. Für die Fibrinablagerungen ist eine Stimulierung der alpha-Receptoren notwendig. Endotoxin greift nicht am schwangeren Uterus an.

19 Fragestellung der Arbeit

Die Beteiligung des Lipidstoffwechsels im Rahmen des klassischen SSP des nicht schwangeren Kaninchens wurde schon erwähnt. MÜLLER - BERGHAUS et al. (108) konnten durch Verabreichung von " essentiellen " Phospholipiden (EPL) in einer Dosierung von 2 ml/kg 7 und 1 Stunde vor der zweiten Endotoxininjektion das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen beim nicht schwangeren Kaninchen verhindern.

Ob durch Verabreichung von " essentiellen " Phospholipiden das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen bei schwangeren Ratten verhindert werden kann, soll in dieser Arbeit untersucht werden. Dabei ergeben sich folgende Gesichtspunkte:

1. Vergleich des Blutgerinnungssystems der nicht schwangeren und schwangeren Ratte
2. Auswirkungen einer intravenösen Endotoxininjektion auf das Blutgerinnungssystem der schwangeren Ratte
3. Abhängigkeit der histologischen Kriterien von den Gerinnungsveränderungen nach Endotoxin
4. Die Wirkung der " essentiellen " Phospholipide (EPL) auf

das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte

5. Abhängigkeit der histologischen Kriterien zu den Gerinnungsveränderungen nach Endotoxin bei Vorbehandlung mit EPL

6. Die Wirkung von Vitamin E und Vitamin B₆ auf das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte

7. Die Veränderungen im Blutgerinnungssystem der schwangeren Ratte nach EPL - Injektionen

8. Das Verhalten von EPL, Vitamin E und Vitamin B₆ auf das Blutgerinnungssystem der schwangeren Ratte in vitro

2 Material und Methodik

21 Substanzen

211 Endotoxin

a) *Escherichia coli*, 055:B5 Lipopolysaccharide B, Endotoxin ¹⁾
wurde in den Gruppen A und B verwandt.

b) *Escherichia coli*, 055 Lipopolysaccharide, hergestellt von
Urbaschek. Charge 31. Dieses Endotoxin wurde in den Gruppen
C und D verwandt.

Das Endotoxin wurde für 3 - 4 Tage je nach benötigter Menge in
einer Konzentration von 400 µg/ml in physiologischer Kochsalz-
lösung aufgelöst. Das gelöste Endotoxin wurde für diesen Zeit-
raum bei 4° C aufbewahrt.

212 " Essentielle " Phospholipide (EPL) ²⁾

Es handelt sich um die von Eikermann (27) dargestellten Cho-
lin - Phosphorsäure - Diglyceridester, die im Spektrum der Ge-
samtfettsäuren bis zu ca. 70 cis-cis Linolsäure in Cholin-
phospholipidbindung aufweisen.

a) EPL mit Vitamin E (2,2 mg/10 ml EPL) und Vitamin B₆ (5
mg/10 ml EPL) Zusatz

b) EPL ohne Vitaminzusatz (EPL pur)

213 Vitamin E

Vitamin E (Ephynal^R La Roche), eine Ampulle von 2 ml enthält

1) Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA

2) Nattermann/Köln

100 mg alpha - Tocopherolazetat.

214 Vitamin B₆

Vitamin B₆ (Benadon^R La Roche), eine Ampulle von 2 ml enthält 100 mg Pyridoxinhydrochlorid.

22 Tiere

Die Untersuchungen wurden an 170 - 300 g schweren schwangeren Albinoratten (20. Tag der Schwangerschaft) durchgeführt. Die Tiere wurden ausschließlich mit standardisiertem Trockenfutter¹⁾ ernährt. Futter- und Trinkmenge (Wasser) wurde den Tieren auch während der Versuche nach Belieben gewährt.

221 Technik der vaginalen Untersuchung

Die nicht schwangeren Ratten wurden zur Paarung nachts mit männlichen Ratten zusammengesetzt. Morgens erfolgte die Trennung der Tiere. Die weiblichen Ratten wurden nun nach dem Vorhandensein von Spermien im Vaginalsekret untersucht. Durch Hochheben des Schwanzes und gleichzeitiger Fixierung des Tieres mit der gleichen Hand auf die Unterfläche kann die Spitze einer Augentropfpipette in die Vagina eingeführt werden. Nach Einspritzen von einigen Wassertropfen wird die Flüssigkeit zurückgesogen. Der Scheideninhalt wird auf einen Objektträger ausgestrichen. Bei einer Vergrößerung von 1:10 kann mikroskopisch entschieden werden, ob Spermien vorhanden sind oder nicht. Die Tiere, bei denen Spermien gefunden wurden, wurden von den übrigen Tieren getrennt und dieser Tag als erster Schwangerschaftstag geführt.

1) " SNIFF ", Fa. Georg Plange, Futtermühle Soest GmbH, Soest/
Westfalen

222 Injektionen

Die Tiere wurden mit Äther pro narcosi betäubt. Nach Hyperämisierung des Schwanzes durch warmes Wasser erfolgte die Injektion in die laterale Schwanzvene.

Durch Stich mit steriler Nadel am untersten Ende des Schwanzes wurde jeweils vor der ersten Injektion und der Endotoxininjektion Blut für die Leukocyten- und Thrombocytenzählung gewonnen.

223 Blutabnahme

4 Stunden nach Endotoxininjektion wurden in Narkose durch Punktion des rechten Ventrikels am offenen Thorax 3 ml Citratblut (1:10) für die Gerinnungsanalyse über silikonisierte Kanülen und einen Kunststoffschlauch in eine Plastikspritze aufgesogen. Das Blut wurde dann sogleich in silikonisierte Zentrifugengläser eingefüllt.

23 Methoden

231 Gerinnungsanalysen

Die Gerinnungsanalysen erfolgten innerhalb zwei Stunden nach der Blutabnahme. 2,4 ml Citratblut (1:10) wurde in silikonisierten Röhrchen 20 min. bei 3000 U/min zentrifugiert. Nach Abheberung des Plasmas erfolgten die Bestimmungen.

2311 Thrombelastographie (TEG) nach HARTERT (39)

0,6 ml Citratvollblut wurde mit 0,4 ml m/40 Calciumchloridlösung recalcifiziert. 0,33 ml des recalcifizierten Blutes wurde in die vorgewärmten Plastikkuvetten des TEG gefüllt. Nach Ein-

tauchen des Stempels in das Blut wurde mit flüssigem Paraffin überschichtet, um ein Austrocknen zu verhindern. Der Gerinnungsablauf kann in allen Phasen verfolgt werden und wird photokymographisch registriert:

a) Reaktionszeit (R - Zeit): Zeit (in min) vom Beginn der Recalcifizierung bis zum Beginn eines Amplitudenausschlages von 1 mm als Zeichen der beginnenden Viscositätszunahme.

b) Thrombusbildungszeit (K - Zeit): Zeit (in min) vom Ende der Reaktionszeit bis zu einem Amplitudenausschlag von 20mm.

c) Maximale Amplitude (M_E) (in mm) als Maß für die Gerinnungsstruktur, die von Thrombocytenfunktion, Thrombocytenzahl, der Menge des Fibrinogens, der Menge des Faktors XIII und von der vorhandenen fibrinolytischen Aktivität abhängig ist.

2312 Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (71)

Reagenzien:

PTT Reagenz (Behring Werke, Marburg)

m/40 Calciumchloridlösung

0,2 ml Plasma werden mit 0,2 ml PTT Reagenz zwei Minuten bei 37° C inkubiert. Durch Zufügen von 0,2 ml Calciumchloridlösung wird die Gerinnung in Gang gesetzt. Die Zeit vom Hinzufügen der Calciumchloridlösung bis zur Gerinnungsbildung wird gestoppt. Die Gerinnungszeit wird in Sekunden angegeben.

2313 Thrombinzeit

Reagenz:

Testthrombin (Behring Werke, Marburg)

Zu 0,2 ml Plasma werden 0,2 ml der Thrombinlösung hinzugefügt.

Die Zeit vom Hinzufügen der Thrombinlösung bis zur Gerinnungsbildung wird gestoppt. Die Gerinnungszeit ist abhängig vom vorhandenen Fibrinogen und Antithrombin. Die Gerinnungszeit wird in Sekunden angegeben.

2314 Bestimmung des Prothrombins. Einstufenmethode (65)

Reagenzien:

Thromboplastinlösung " Roche "

Calciumchloridlösung m/40

Fibrinogenlösung 0,3%

Reagenz zur Prothrombin - Bestimmung (La Roche)

Natriumchlorid - Lösung 0,9%

Prinzip:

Die isolierte Bestimmung des Prothrombins dient der Differenzierung von Störungen in der 2. Gerinnungsphase. Durch Zusatz von Faktor V, VII, X als Reagenz zum untersuchenden Plasma ist die Geschwindigkeit der Reaktion bis zur Fibrinbildung abhängig von dem vorhandenen Prothrombin im Plasma.

Zu 1:10 mit 0,9% Natriumchlorid verdünntem Citratplasma werden die Faktoren V, VII und X in Form eines Reagenzes hinzugefügt. Nach Zugabe von Thromboplastin und m/40 Calciumchloridlösung wird die Gerinnungszeit mit einer Stoppuhr gemessen.

2315 Bestimmung des Faktors V. Einstufenmethode (65)

Reagenzien:

Thromboplastinlösung " Roche "

Calciumchloridlösung m/40

Reagenz zur Faktor V Bestimmung (La Roche)

Natriumchlorid - Lösung 0,9%

Prinzip:

Durch Zusatz der Faktoren VII und II in Form eines Reagenzes zu dem zu untersuchenden Plasma ist nach Hinzufügen von Throm-

boplastin und Calciumchlorid die Geschwindigkeit der Reaktion bis zur Fibrinbildung abhängig von dem im Plasma vorhandenen Faktor V.

Zu 1:3 mit 0,9% Kochsalzlösung verdünntem Citratplasma versetzt mit Faktorenreagenz, wird nach Inkubation von 60 sec. eine Lösung von m/40 Calciumchlorid und Thromboplastinlösung " Roche " hinzugefügt. Die Zeit vom Hinzufügen der Calcium - Thromboplastinlösung bis zur Gerinnungsbildung wird mit einer Stoppuhr gemessen.

Die Gerinnungszeit ist ein Maß für den Gehalt an Faktor II bzw. Faktor V. Die Angabe erfolgt in % Aktivität. Die Ablesung erfolgt in einer Eichkurve, welche aus verdünnten Mischplasmen von nicht schwangeren Ratten aufgestellt wurde, wobei die Mischplasmen vor Gebrauch mit physiologischer Kochsalzlösung 1:10 bzw. 1:3 verdünnt werden. Die Gerinnungszeit bei einer Verdünnung von 1:1 wird gleich 100% gesetzt.

2316 Bestimmung des Fibrinogens (127)

Es wird der Tyrosingehalt des aus einer Plasmaverdünnung mit Thrombin - Calcium gefällten Fibringerinnsels photometrisch im Eppendorf bei 546 nm gemessen. Die Konzentration in mg% kann aus einer Eichkurve an Hand der gemessenen Extinktion bestimmt werden.

2317 Zählung der Thrombocyten

Die direkte Zählung der Thrombocyten erfolgte im Phasenkontrastmikroskop. In einer Erythrocytenpipette wird Blut bis zur Marke 0,5 aufgezogen und mit 3% Cocainlösung bis zur Marke 101 verdünnt. Nach Durchmischung (5 Minuten) und Verwerfung der ersten Tropfen wird die Zählkammer (Thoma) gefüllt und für 15 Minuten in eine feuchte Kammer zur Sedimentation der Thrombocyten gelegt. Es werden 2 Quadrate zu 1 mm^3 ausgezählt. Unter Berücksichtigung der Verdünnung wird die Thrombocytenzahl pro mm^3 er-

rechnet.

232 Zählung der Leukocyten

In einer Leukocytenpipette wird Blut bis zur Marke 1,0 aufgezogen und mit Türkscher Lösung bis zur Marke 11 verdünnt. Nach fünfminütiger Durchmischung und Verwerfung der ersten Tropfen wird die Zählkammer gefüllt und 2 große Quadrate zu je 1 mm^3 ausgezählt. Unter Berücksichtigung der Verdünnung errechnet man die Leukocytenzahl pro mm^3 .

233 Histologische Färbemethoden

Zur histologischen Untersuchung wurden Leber, Niere, Lunge und Milz in 4% Formaldehyd aufgehoben.

Färbung der histologischen Schnitte:

a) Hämatoxylin - Eosinfärbung

b) Histochemischer Nachweis von Fibrin durch Darstellung von Tryptophan (1).

234 Statistische Untersuchungen (105)

2341 t - Test

Der t - Test wurde zum Vergleich der durch Messung erhaltenen Mittelwerte angewendet.

a) t - Test für abhängige Stichproben

Unter abhängigen Stichproben versteht man solche, die bei demselben Tier gemacht wurden.

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{\sum D^2 - \frac{(\sum D)^2}{N}}{N(N-1)}}$$

D = Differenz der einzelnen Werte beim gleichen Tier

N = Anzahl der Tiere

M = Mittelwert

b) t - Test für unabhängige Stichproben

Unter unabhängigen Stichproben versteht man solche, die bei verschiedenen Tieren gemacht wurden.

Zuerst wurde die Homogenität der Varianzen mit Hilfe des F-Testes geprüft.

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

s₁ = Varianz der Gruppe 1

s₂ = Varianz der Gruppe 2

$$s_1^2 = \frac{\sum x_1^2}{N}$$

x² = Summe der Abweichungsquadrate der einzelnen Werte vom Mittelwert

Bei vorliegender Homogenität der Varianzen wurde folgende Formel angewandt:

$$s_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{\sum x_1^2 + \sum x_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}$$

N = Anzahl der Messungen

x = Abweichung eines Wertes vom Mittelwert

Bei heterogenen Varianzen:

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\frac{\sum x_1^2}{N_1} + \frac{\sum x_2^2}{N_2}}$$

Der gefundene $\sigma_{\text{Diff.}}$ Wert wurde in folgende Formel eingesetzt:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sigma_{\text{Diff.}}}$$

In der t - Tafel kann bei den zugehörigen Freiheitsgraden (df = $N_1 + N_2 - 2$) der entsprechende p-Wert abgelesen werden. Der Unterschied wird als signifikant - Wahrscheinlichkeit, daß ein Unterschied besteht - bezeichnet, wenn p 0.05 .
Z. B. p = 0.01 bedeutet, daß die Wahrscheinlichkeit, daß das gefundene Ergebnis zufällig entstanden ist, 1% beträgt; p gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit für die beobachtete Mittelwertsdifferenz an.

2342 Chi - Quadrat - Verfahren

Mit dem Chi - Quadrat - Verfahren lassen sich Gruppen, deren Versuchsergebnisse durch Zählung entstanden sind, vergleichen. Folgende Fragestellung liegt vor:

Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied zwischen zwei relativen Häufigkeitszahlen zufällig durch die Stichprobenentnahme entstanden ist, wenn in Wirklichkeit kein Unterschied vorliegt.

Rechnung mit der Vierfeldertafel :

a, b, Anzahl aller mit Methode A behandelten Tiere

c, d, Anzahl aller mit Methode B behandelten Tiere

$$\chi^2 = \frac{(|ad - bc| - 1/2 N)^2 \cdot N}{(a+b) \cdot (c+d) \cdot (a+c) \cdot (b+d)}$$

N = Gesamtanzahl

Bei gefundenem Chi - Quadrat - Wert läßt sich in der Tafel bei Freiheitsgrad 1 der entsprechende p-Wert finden. Z. B. $p=0.01$: Die Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zu beobachten, wenn tatsächlich kein Unterschied besteht in den gefundenen Häufigkeitszahlen, ist 1%, d. h. der Unterschied zwischen den tatsächlich gefundenen Häufigkeitszahlen ist signifikant.

2343 Standardabweichung

Standardabweichung (s) im Rahmen des t - Testes.

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2}{N - 1}}$$

Die Standardabweichung ist ein Maß für die durchschnittliche Abweichung der einzelnen Meßwerte vom Mittelwert. In dem Bereich $\bar{x} \pm s$ liegen etwa 68 der einzelnen Meßwerte.

s = Standardabweichung

$\sum x^2$ = Summe der Abweichungsquadrate

N = Anzahl der Messungen.

24 Versuchsanordnung

241 in vivo

Alle Tiere, außer die der Gruppe A und E, wurden 7 1/2 Stunden und 1 1/2 Stunden vor Endotoxininjektion mit physiologischer Kochsalzlösung bzw. " essentiellen " Phospholipiden (EPL), Vitamin E und Vitamin B₆ vorbehandelt. Die injizierten Vitamindosen entsprechen den Vitaminmengen, die in der injizierten EPL - Lösung vorhanden sind. Den Kontrolltieren (mit 0,9%iger NaCl - Lösung vorbehandelt) werden die Tiere (mit EPL, Vitamin E oder Vitamin B₆ vorbehandelt) gegenübergestellt,

die am gleichen Tag mit demgleichen aufgelösten Endotoxin injiziert wurden. 4 Stunden nach einer Endotoxininjektion von $400\mu\text{g}$ in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung wurden die überlebenden Tiere getötet, das Blut gerinnungsanalytisch untersucht, Lunge, Leber, Niere und Milz in 4% Formaldehyd fixiert.

2411 Gruppe A 47 Tiere

A₁ 24 Tiere: Die Gerinnungsanalysen von 12 nicht schwangeren Ratten werden denen von 12 schwangeren Ratten gegenübergestellt.

A₂ 23 Tiere: Das SSP (Sanarelli - Schwartzman - Phänomen) wurde ohne Vorbehandlung mit $400\mu\text{g}$ Endotoxin ausgelöst.

2412 Gruppe B 69 Tiere

B₁ 40 Tiere: Auslösung eines SSP mit einer neuen Charge von Endotoxin. Die Vorbehandlung erfolgte durch Injektion von 3 ml physiologischer, steriler, pyrogenfreier Kochsalzlösung/kg Körpergewicht.

B₂ 39 Tiere: 23 Tieren der Gruppe B₁ werden 16 Tiere, die mit 3 ml/kg EPL (" essentielle " Phospholipide) vorbehandelt wurden, gegenübergestellt.

B₃ 27 Tiere: 14 Tieren der Gruppe B₁ als Kontrollgruppe werden 13 mit Vitamin E vorbehandelte Tiere gegenübergestellt. Vitamin E Dosierung: 3 ml/kg einer 1:200 mit 0,9% NaCl verdünnten kolloidalen Vitamin E Lösung. Das entspricht einer Vitamin E Menge von 0,25 mg/ml verdünnter Lösung oder 1,5 mg Vitamin E / kg Körpergewicht.

2414 Gruppe C 89 Tiere

C₁ 38 Kontrolltiere: Vorbehandlung mit 6 ml 0,9% NaCl/kg

C₂ 16 Tiere: Behandlung mit EPL in einer Dosierung von 6 ml/kg.
Als Kontrolle dienen die Tiere der Gruppe C₁.

C₃ 73 Tiere: 47 Kontrolltieren werden 26 mit Vitamin E vorbehandelte Tiere gegenübergestellt. Vitamin E Dosierung: 6 ml/kg einer mit 1:200 mit 0,9% NaCl verdünnten kolloidalen Vitamin E Lösung. Das entspricht einer Vitamin E Menge von 0,25 mg/ml verdünnter Lösung oder 1,5 mg Vitamin E/kg Körpergewicht.

Gruppe D 53 Tiere

D₁ 20 Kontrolltiere: Vorbehandlung mit 6 ml 0,9% NaCl/kg.

D₂ 17 Tiere: Es werden 17 Tiere, mit Vitamin B₆ vorbehandelt, der Gruppe D₁ gegenübergestellt. Vitamin B₆ Dosierung: 6 ml/kg einer 1:100 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Vitamin B₆ Lösung. Das entspricht einer Vitamin B₆ Menge von 0,5 mg/ml verdünnter Lösung oder 3 mg B₆ /kg Körpergewicht.

D₃ 16 Tiere: Parallel zur Gruppe D₁, D₂ wurde 16 Tieren eine EPL Lösung ohne Vitamin Zusatz (EPL pur) in einer Dosierung von 6 ml/kg Körpergewicht injiziert.

2415 Gruppe E 33 Tiere

E₁ 8 Tiere: Die Tiere wurden in gleichen Zeitabschnitten wie die der anderen Gruppen mit 6 ml/kg EPL behandelt. Die Tiere wurden jedoch 7 1/2 Stunden nach der ersten Injektion - zum Zeitpunkt der Endotoxininjektion - getötet.

E₂ 16 Tiere: Behandlung wie E₁. Die Tiere wurden 11 1/2 Stunden nach der ersten Injektion getötet. Anstelle der Endotoxininjektion

erhielten 8 Tiere 1 ml physiologische Kochsalzlösung.

E₃ 9 Tiere: Die Tiere erhielten 2 Injektionen von 3 ml EPL/kg. Die Kochsalzinjektion erfolgte an dem üblichen Zeitpunkt. 11 1/2 Stunden nach der ersten EPL - Injektion wurden die Tiere getötet.

242 in vitro

In vitro wurde das Verhalten der " essentiellen " Phospholipide, des Vitamin E und des Vitamin B₆ auf das Gerinnungssystem getestet. Vitamin E und Vitamin B₆ liegen als saure Lösung vor. Abpufferung mit Tris - Puffer neutralisierte die Lösungen.

a) Thrombelastographie (TEG): Zu 0,9 ml Citratvollblut wurden 0,1 ml EPL Suspensionen in Verdünnungen von 1:1, 1:2, 1:3, 1:5, 1:10, 1:15 gegeben. Zu 0,9 - 0,8 ml Citratvollblut wurden jeweils 4; 5; 6,5 ; 7,5 ; 9 ; 10 mg Vitamin E in einer Menge von 0,1 bis 0,2 ml Vitamin e Lösung hinzugefügt. 0,9 - 0,8 ml Citratvollblut wurden mit 2,5 ; 5 mg Vitamin B₆ in 0,1 - 0,2 ml Vitamin B₆ Lösung versetzt. Als Kontrolle diente mit entsprechenden Mengen 0,9% Natriumchloridlösung versetztes Blut

b) Die Plasmauntersuchungen erfolgten im Mischplasma von schwangeren und nicht schwangeren Ratten.

EPL wurde in Verdünnungen von 1:1, 1:2, 1:3, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30 in 0,1 ml Lösung zu 0,9 ml Plasma hinzugefügt.

Vitamin E wurde in einer Menge von 5 und 10 mg, Vitamin B₆ in einer Menge von 2,5 und 5 mg dem Plasma hinzugefügt. Als Kontrolle diente mit entsprechender Menge 0,9% NaCl - Lösung versetztes Plasma.

Es wurden bestimmt: partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit, Faktor V

Die Ausführung der Tests erfolgte gleich nach Zugabe der entsprechenden Substanzen.

3 Ergebnisse

31 Gruppe A: Das Blutgerinnungssystem von unbehandelten schwang- ren Ratten und seine Veränderung nach Endotoxin

311 Gruppe A₁: Vergleich der Blutgerinnungsanalysen zwischen schwan- geren und nicht schwangeren Ratten

Es wurden bei je 12 schwangeren und nicht schwangeren Ratten die Thrombocyten, Leukocyten, die Aktivitäten der Faktoren II und V, die Thrombinzeit, die partielle Thromboplastinzeit (PTT), Fibrinogen, die R- und K-Zeit und die maximale Amplitude bestimmt. Die Mittelwerte der Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammen- gestellt. Die partielle Thromboplastinzeit, die Reaktionszeit und Thrombusbildungszeit zeigten keine signifikanten Veränderun- gen im Verlauf der Schwangerschaft. Ein leichter durchschnittli- cher Anstieg der Thrombocyten erweist sich als nicht signifikant. Eine zahlenmäßige Veränderung der Leukocyten besteht in der Schwangerschaft nicht. In der Schwangerschaft findet sich eine signifikante Erhöhung des Fibrinogenspiegels ($p < 0.01$). Die durchschnittliche Erhöhung beträgt rund 260 mg%.

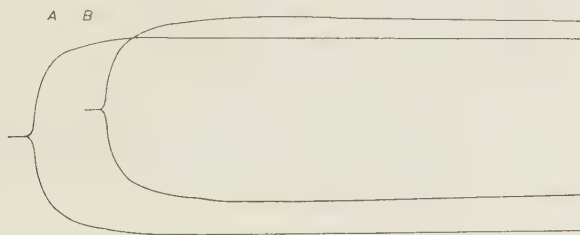


Abb. 3: Gruppe A₁ Thrombelastogramm (nach Original gezeich-
net) A: einer schwangeren Ratte
B: einer nicht schwangeren Ratte

Abbildung 3 zeigt ein thrombelastographisches Bild einer schwangeren und nicht schwangeren Ratte. Eine durchschnittliche Verbreiterung der maximalen Amplitude in der Schwangerschaft um 6 mm erweist sich als signifikant ($p < 0.01$).

Die Einzelbestimmungen des Prothrombins und des Faktor V ergaben einen starken Anstieg der Aktivitäten in der Schwangerschaft, die bei Faktor V um durchschnittlich 80% ($p < 0.05$), bei Faktor II um 43% ($p < 0.01$) lagen. Abbildung 4 veranschaulicht das Verhalten des Prothrombins, des Faktor V, des Fibrinogens, der Thrombozyten, der maximalen Amplitude und der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) bei nicht schwangeren und schwangeren Ratten.

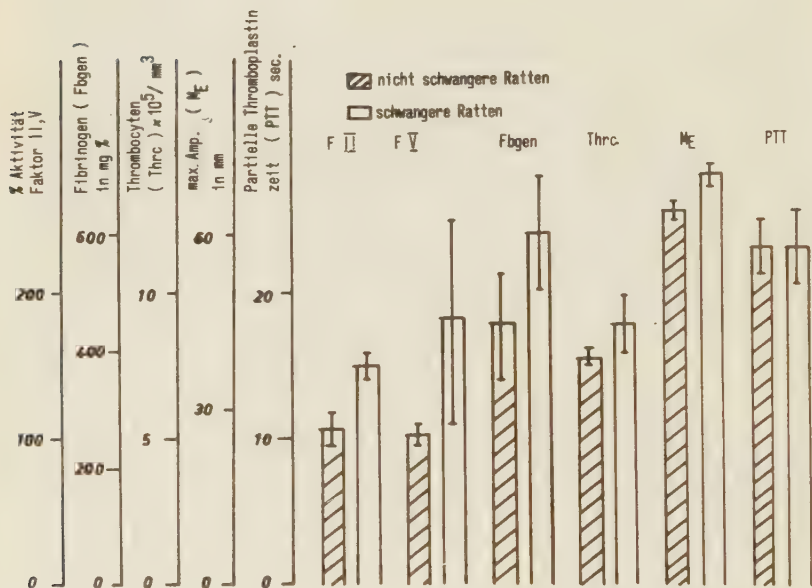


Abb. 4: Gruppe A₁ Gerinnungsanalysen von schwangeren und nicht schwangeren Ratten mit Angabe der Standardabweichungen

	Thrombocyten		Leukozyten		Faktor II		Faktor V		Fbgen		PTT		Thzeit		R-Zeit		K-Zeit		Max.A.	
	$\times 10^3/\text{mm}^3$		$/\text{mm}^3$		%		%		mg%		sec.		sec.		min.		min.		mm	
nicht schwangere Ratten	779 ± 30		6050 ± 1300		107 ± 12		103 $\pm 8,5$		443 ± 95		23,2 $\pm 1,8$		24,5 $\pm 0,5$		2,75 $\pm 0,9$		1,35 $\pm 0,3$		64 $\pm 1,6$	
schwängere Ratten	896 ± 100		6075 ± 2200		150 ± 9		183 ± 70		604 ± 95		23 $\pm 2,5$		22,7 $\pm 1,6$		3,2 $\pm 1,3$		1,4 $\pm 0,55$		70 $\pm 1,8$	
	n.s.		n.s.		$p < 0.01$		$p < 0.05$		$p < 0.01$		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		$p < 0.01$	

Tab. 1: Gruppe A₁ Gerinnungsanalytische Mittelwerte von schwängeren und nicht schwängeren Ratten.

Fbgen = Fibrinogen
 PTT = Partielle Thromboplastinzeit
 Thzeit = Thrombinzeit
 R-Zeit = Reaktionszeit
 K-Zeit = Thrombusbildungszeit
 max. A. = Maximale Amplitude
 s = Standardabweichung
 n.s. = nicht signifikant

312 Gruppe A₂: Einfluß einer Endotoxininjektion auf das Blutgerinnungssystem der schwangeren Ratte

Bei 23 Tieren wurde versucht, das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen durch eine einmalige intravenöse Injektion von 400 μ g Endotoxin auszulösen. 11 Tiere entwickelten ein Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (pos. SSP), d.h. es konnten histologisch Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren nachgewiesen werden. Abbildung 5 zeigt ein mikroskopisches Bild der Niere mit Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren. Zum Vergleich Abbildung 6, wo keine Fibrinthromben nachgewiesen werden können. 4 von diesen 11 Tieren starben. Ein Tier zwischen der 9. und 16. Stunde nach Endotoxininjektion. Eine Nierenrindennekrose konnte bei diesem Tier nicht nachgewiesen werden. Die anderen 3 Tiere starben zwischen der 2. und 4. Stunde nach Endotoxininjektion, davon 1 Tier, welches sich in einem schlechten Allgemeinzustand befand, in der Narkose vor der Blutabnahme. Nach einer Endotoxininjektion zeigten die Tiere erst nach zwei Stunden sichtbare Krankheitszeichen. Sie nahmen kaum Futter und Wasser zu sich, saßen apathisch in einer Ecke des Käfigs und reagierten nicht auf Klopfen an den Käfig. Die Extremitäten waren cyanotisch und fühlten sich kalt an. Das Fell verlor seine Glätte, die Haare sträubten sich. Erschwerte Atmung mit Schaum in der Nase infolge eines Lungenödems, und blutige Diarrhoen konnten in Einzelfällen beobachtet werden. Die Tiere, die kein pos. SSP entwickelten, obwohl sie Endotoxin bekamen, zeigten diese äußerlich erkennbaren Krankheitszeichen nicht. Das Verhalten dieser Tiere glich dem von unbehandelten schwangeren Ratten. Makroskopisch zeigten die SSP pos. Tiere, deren Gerinnungsveränderungen am ausgeprägtesten waren, eine Dilatation des rechten Ventrikels mit einer starken Stauung der inneren Organe. Mesenteriallymphknoten waren manchmal hämorrhagisch. Lungenödem und Hämorrhagien waren oft vorhanden. In der Leber fanden sich mikroskopisch Blutungen, die meist zentral im Leberläppchen lagen, und Fibrinthromben. Die Foeten im Uterus waren in den meisten Fällen abgestorben.

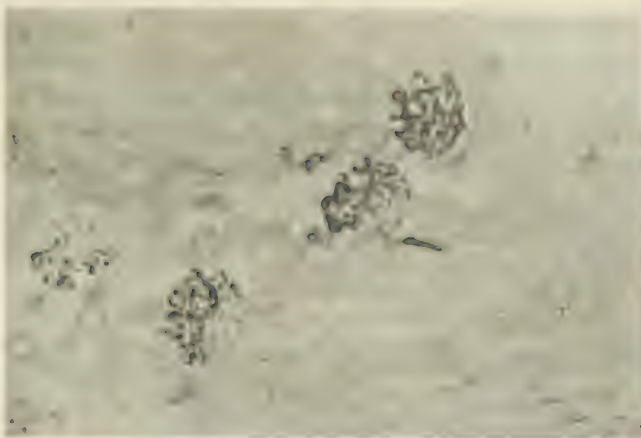


Abb. 5 : Gruppe A₂. Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte. Fibrinthromben in den Glomerulskapillaren der Niere nachweisbar (SSP pos.).
Histochemische Färbung (1).



Abb. 6 : Gruppe A₂. Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte. Keine Fibrinthromben in den Glomerulskapillaren nachweisbar (SSP neg.).
Histochemische Färbung (1).

Die Tiere, die nur geringe Veränderungen im Blutgerinnungssystem zeigten, wiesen nur diskrete Veränderungen auf, meist eine leichte Leberstauung. Milz, Lunge und Niere erschienen makroskopisch normal. Die Foeten lebten. Mikroskopisch wiesen diese Tiere meist keine Veränderungen der Leber im Sinne von Blutungen oder Fibrinthromben auf. Bei den Tieren, die keine Fibrinthromben in der Niere zeigten, fanden sich auch keine Blutungen oder Fibrinthromben in der Leber (Tabelle 2).

Anzahl der Tiere	Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren	Fibrinthromben bzw. Blutungen in der Leber
23	+ 11 (47,8%) SSP pos.	+ 6 (26%)
	- 12 (52,2%) SSP neg.	+0 (0%)

Tab. 2 : Gruppe A₂ Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) der schwangeren Ratte. Häufigkeit des Auftretens eines SSP nach intravenöser Injektion von 400 μ g Endotoxin.

Nach Endotoxin entwickelten sich folgende Veränderungen im Blutgerinnungssystem der schwangeren Ratte. Der Aktivitätsverlust der Faktoren II und V beträgt bei den SSP pos. Tieren durchschnittlich 100% bzw. 140% gegenüber normal schwangeren Ratten. Die Verminderung des Fibrinogens, die starke Verminderung der Plättchenzahl äußert sich auch in einer Verschmälerung der maximalen Amplitude. Die Verlängerung der Reaktionszeit und Thrombusbildungszeit weisen auf Störungen der Gerinnselbildung hin. Abbildung 7 zeigt das Thrombelastogramm einer unbehandelten schwangeren Ratte, einer SSP pos. und einer SSP neg. Ratte (Thrombelastogramm B). Man sieht, daß bei der SSP neg. Ratte

die Veränderungen nicht so stark ausgeprägt sind. Es besteht eine leichte Verlängerung der R - Zeit und eine Verschmälerung der maximalen Amplitude.

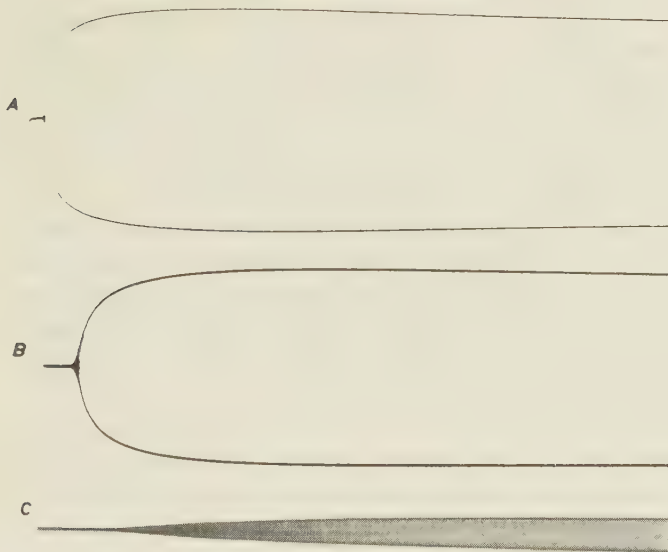


Abb. 7 : Gruppe A₂ Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) der schwangeren Ratte. Thrombelastogramm.

A: normal schwangere Ratte

B: nach Endotoxin: SSP neg.: keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren nachweisbar.

C: nach Endotoxin: SSP pos.: Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren nachweisbar.

Die bei pos. Tieren gefundenen Gerinnungsveränderungen unterscheiden sich alle signifikant von den Befunden bei normal schwangeren

Ratten. Tabelle 3 zeigt die gefundenen Mittelwerte der Gerinnungsuntersuchungen bei Normaltieren im Vergleich zu den SSP pos.

Tieren und SSP neg. Tieren. Die SSP neg. Tiere zeigen im Gegensatz zu den SSP pos. Tieren geringere Veränderungen. Vergleicht man die Mittelwerte mit unbehandelten Tieren, so sieht man, daß der Abfall der Thrombocyten, der Leukocyten, der Aktivitätsverlust der Faktoren II und V und die Verschmälerung der maximalen Amplitude signifikant ist. Keine signifikanten Veränderungen finden sich in der R- und K-Zeit, in der partiellen Thromboplastinzeit, der Thrombinzeit und im Fibrinogenspiegel. Vergleicht man nun die Gerinnungswerte zwischen SSP pos. und SSP neg. Tieren, so findet man, daß die stärkeren Veränderungen bei den Tieren, die Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren zeigen, sich signifikant von den SSP neg. Tieren unterscheiden. Bei der Betrachtung der Einzelbefunde fällt auf, daß die Befunde bei verschiedenen SSP pos. Tieren stark variieren. Eine Korrelation zu Leberveränderungen ist nicht feststellbar.

Die Leukocyten aber sind bei SSP pos. und bei SSP neg. Tieren stark abgefallen und unterscheiden sich in ihrer Zahl nicht signifikant. In Tabelle 4 sind die Mittelwerte der Gerinnungsuntersuchungen von schwangeren Ratten nach Endotoxin mit Angabe der Standardabweichung und der Signifikanzen zusammengestellt.

Abbildung 8 veranschaulicht graphisch die aufgetretenen Veränderungen in der Aktivität der Faktoren II und V, in der partiellen Thromboplastinzeit, im Fibrinogenspiegel, in der Thrombinzeit, der maximalen Amplitude und der Thrombocytenzahl.

Einzelbefunde sind dem Anhang zu entnehmen (Tabelle 19 -22).

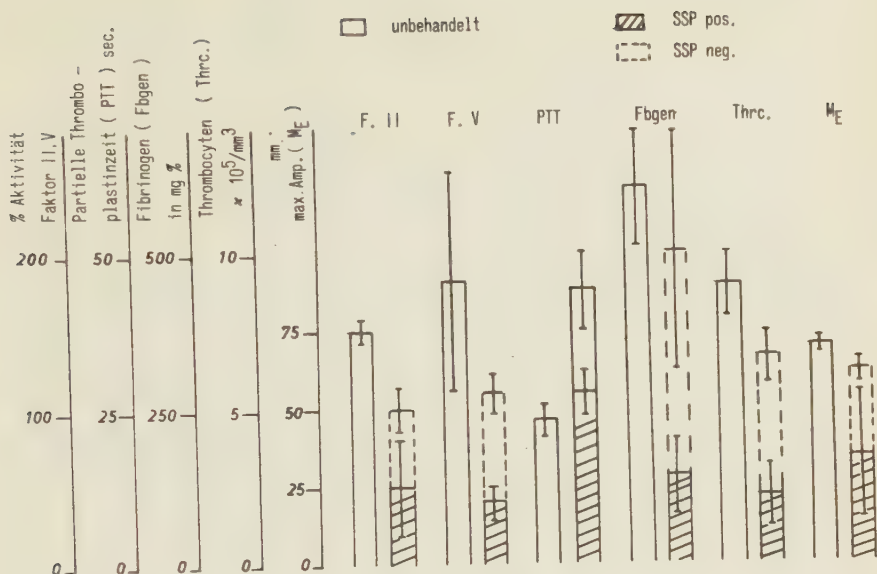


Abb. 8: Gruppe A₂ Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte. Vergleichende Zusammenstellung der Aktivität der Faktoren II und V, der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), des Fibrinogens (Fbgen), der Thrombocytenzahl (Thrc.) und der maximalen Amplitude (M_E) von unbehandelten schwangeren Ratten und Endotoxin (400 μ g) injizierten schwangeren Ratten mit Angabe der Standardabweichung.

SSP pos. : Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren vorhanden

SSP neg. : keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren vorhanden

SSP pos.
Ratten

unbehandelte
schwängere R.

SSP neg.
Ratten

Thrombozyten $\times 10^3 / \text{mm}^3$	Leukozyten $/\text{mm}^3$	Faktor II %	Faktor V %	Fbgren mg%	PTT sec.	Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max.A. mm
219	2465	52	42,5	145	44,4	x	x	x	34
$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	-	-	-	$p < 0.01$
396	6075	150	183	604	23	22,7	3,2	1,4	70
$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	$p < 0.05$
661	2300	107	111,9	504	27,3	25,1	3,7	1,8	61,5

Tab. 3: Gerinnungsanalytische Mittelwerte von normal schwängeren Ratten und Endotoxin injizierten Ratten.

SSP pos. : Sanarelli-Schwartzman-Phänomen pos. (Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren)

SSP neg. : Sanarelli-Schwartzman-Phänomen neg. (keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren)

Fbgren = Fibrinogen
 PTT = partielle Thromboplastinzeit
 Thzeit = Thrombinzeit
 R-Zeit = Reaktionszeit
 K-Zeit = Thrombusbildungszeit
 max.A. = maximale Amplitude
 n.s. = nicht signifikant
 x = Der Mittelwert konnte nicht ermittelt werden, da einige Einzelergebnisse im Unendlich liegen.

Thrombozyten $\times 10^3/\text{mm}^3$	Leukozyten $/\text{mm}^3$	Faktor II %	Faktor %	Fbggen $\text{mg}\%$	PPT sec.	Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max.A. mm
219 ± 101	2465 ± 150	52 ± 30	42,5 ± 10	145 ± 110	44,4 $\pm 6,5$	x -	x -	x -	34 ± 20
661 ± 85	2300 ± 500	107 ± 14	111,9 ± 12	504 ± 180	27,3 $\pm 3,5$	25,1 $\pm 0,4$	3,7 $\pm 0,85$	1,8 $\pm 0,4$	61,5 ± 4
$p < 0.01$	n.s.	$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$	-	-	$p < 0.01$

SSP
pos.
Ratten

SSP
neg.
Ratten

Tab. 4: Gruppe A₂ Ratten. Gerinnungsanalytische Mittelwerte von Endotoxin injizierten schwangeren

SSP pos. : Sanarelli-Schwartzman-Phänomen positiv (Fibrinthromben in den Glomeruluma-
kapillaren)

SSP neg. : Sanarelli-Schwartzman-Phänomen negativ (keine Fibrinthromben in den Glo-
merulunkapillaren)

Fbggen = Fibrinogen
PPT = partielle Thromboplastinzeit
Thzeit = Thrombinzeit
R-Zeit = Reaktionszeit
x = Der Mittelwert konnte nicht ermittelt werden, da einige Einzelergebnisse im
Unendlichen lagen

K-Zeit = Thrombusbildungszeit
max.A. = maximale Amplitude
n.s. = nicht signifikant
s = Standardabweichung

32 Gruppe B Die Wirkung einer Vorbehandlung mit Vitamin E und
" essentiellen " Phospholipiden (EPL) auf das ge-
neralisierte Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der
schwangeren Ratte.

321 Gruppe B, Kontrolltiere

40 schwangere Ratten wurden 7,5 und 1,5 Stunden vor der Endotoxininjektion durch eine intravenöse Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung (3 ml/kg) vorbehandelt. Bei 17 Tieren konnten histologisch Fibrinthromben in den Glomerularkapillaren nachgewiesen werden 5 dieser Tiere starben zwischen der 3. und 4. Stunde. Leberveränderungen (Blutungen oder Fibrinthromben) konnten bei 15 Tieren festgestellt werden. Betrachtet man die Gerinnungsbefunde, dieser Tiere, so kann man die Veränderungen in 3 Gruppen einteilen:

1. 3 Tiere zeigen gerinnungsanalytische Veränderungen, die den Veränderungen von SSP negativen Tieren entsprechen (maximale Amplitude 51, 55,58 mm).

2. 3 Tiere zeigen mittelstarke Veränderungen (maximale Amplitude 40,33,25 mm).

3. 6 Tiere haben starke Veränderungen (maximale Amplitude 16, 5,9,2,9,1 mm).

Dabei stellt man fest, daß Blutungen oder Fibrinthromben in der Leber immer bei starken und mittelstarken Blutgerinnungsveränderungen vorhanden sind. Bei nur geringen Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren, wie auch bei den SSP negativen Tieren, finden sich nur selten histologische Veränderungen in der Leber. Man findet einen geringen Abfall des Fibrinogens, eine Verschmälerung der Amplitude, ein Aktivitätsverlust des Faktors V auf rund 130%, einen mäßigen Thrombozytensturz und eine Leuko-

penie. Tabelle 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung in der Entwicklung von Fibrinthromben in der Niere und von Fibrinthromben oder Blutungen in der Leber.

Anzahl der Tiere	Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren	Fibrinthromben bzw. Blutungen in der Leber
40	+ 17 (42,5%) SSP pos.	+ 15 (37,5%)
	- 23 (57,5%) SSP neg.	+ 1 (2,5%)

Tab. 5: Gruppe B₁ Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) der schwangeren Ratte.

Häufigkeit des Auftretens eines SSP nach intravenöser Injektion von 400 µg Endotoxin.

Fibrinthromben vorhanden (+) SSP pos.

Fibrinthromben nicht vorhanden (-) SSP neg.

Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte der Gerinnungsanalysen von schwangeren Ratten nach Endotoxin. Die Veränderungen entsprechen denen der Gruppe A₂. Einzelbefunde sind dem Anhang zu entnehmen.

322 Gruppe B₂ Vorbehandlung mit " essentiellen " Phospholipiden (EPL), 3 ml EPL/kg

Da die Wirkung des Endotoxins im Laufe der Versuche abnahm, mußten die Kontrolltiere zu den behandelten Gruppen aufgeteilt werden, damit eine strenge Parallellität (am gleichen Tag) gewährleistet war. So werden 23 Kontrolltieren 16 mit EPL behandelte Tiere gegenübergestellt. Die Vorbehandlung erfolgte 7,5 und 1,5 Stun-

Thrombozyten $\times 10^3 / \text{mm}^3$	Leukozyten $/ \text{mm}^3$			Faktor V %	Fbggen $\text{mg} \%$	PTT		Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. mm
	1	2	3			sec.	sec.				
SSP pos. Ratten	907 891 205	9433 9350 2508		34,5	180	52,8		x	x	x	25,3
	n.s. p<0.01	n.s. p<0.01									
SSP neg. Ratten	903 900 619	9191 8760 1926	131,3	483	23,0	22,9	4,5	2,3	60		
	n.s. p<0.01	n.s. p<0.01									

Tab. 6 : Gruppe B₁ Gerinnungsanalytische Mittelwerte von Endotoxin injizierten schwangere
ren Ratten

SSP pos. : Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren

SSP neg. : keine Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren

1 7 1/2 Stunden vor Endotoxininjektion

2 0 Stunden vor Endotoxininjektion

3 4 Stunden nach Endotoxininjektion

Fbggen = Fibrinogen

PTT = partielle Thromboplastinzeit

Thzeit = Thrombinzeit

R-Zeit = Reaktionszeit

x Der Mittelwert konnte nicht ermittelt werden, da einige Einzelergebnisse
im Unendlichen liegen

den vor der Endotoxininjektion. Bei den Kontrolltieren entwickelten nur 4 Tiere ein SSP. 2 Tiere starben zwischen der 3. und 4. Stunde. 1 Tier zeigte eine starke Verbrauchsreaktion, 1 Tier nur geringe Veränderungen. Blutungen bzw. Fibrinthromben in der Leber waren bei allen 4 Tieren zu finden, während bei den SSP negativen Tieren nur bei 1 Tier Leberveränderungen histologisch feststellbar waren. Die Gerinnungsveränderungen der SSP negativen Tiere wiesen die typische Konstellation auf, wie sie für die Tiere der Gruppe B₁ beschrieben wurden. Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit des Auftretens eines SSP nach Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung oder " essentiellen " Phospholipiden (EPL).

Vorbehandlung	Anzahl der Tiere	Fibrinthromben in der Niere	Fibrinthromben bzw. Blutungen in der Leber
NaCl	23	+ 4 (17,3%)	+ 4 (17,3%)
		-19 (82,7%)	+ 1 (4,3%)
EPL	16	+ 7 (43,7%)	+1 (6,2%)
		-9 (56,3%)	+ 1 (6,2%)

Tab. 7: Gruppe B₂ Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) der schwangeren Ratte.

Häufigkeit des Auftretens eines positiven SSP nach Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) oder " essentiellen " Phospholipiden (EPL).

Das unterschiedliche Auftreten von Fibrinthromben in den Nieren ist signifikant ($p < 0.05$).

Nach EPL Injektionen mit nachfolgender Endotoxininjektion tritt eine signifikante Häufung eines SSP auf. Die Gerinnungsveränderungen bei diesen Tieren zeigen nur mittelstarke Veränderungen. Dieses mag an dem zunehmenden Aktivitätsverlust des Endotoxins

liegen. Daß sich nach Injektion von EPL die Zahl der Thrombo-
cyten signifikant verändert, zeigt Abbildung 9. Im Gegensatz
dazu tritt bei den Kontrolltieren keine Veränderung auf.

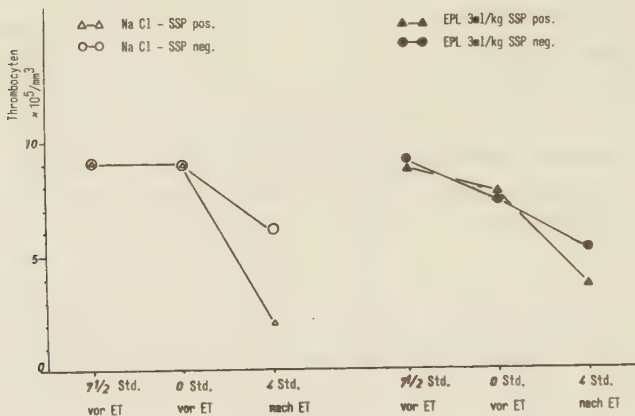


Abb. 9 : Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (SSP) der schwangeren Ratte.

Zusammenstellung des Verhaltens der Mittelwerte der Thrombocyten bei Applikation von " essentiellen " Phospholipiden (EPL) und physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) mit nachfolgender Endotoxininjektion.

ET = Endotoxin

7,5 Stunden vor ET = Ausgangswerte

SSP pos. = Fibrinthromben in den Glomerulskapillaren

SSP neg. = keine Fibrinthromben in den Glomerulskapillaren

In Abbildung 10 sieht man, daß die Leukocytenzahl sich durch Vorbehandlung nicht ändert, sich aber nach der Endotoxininjektion ein starker Abfall bei SSP positiven und SSP negativen Tieren mit oder ohne Vorbehandlung entwickelt.

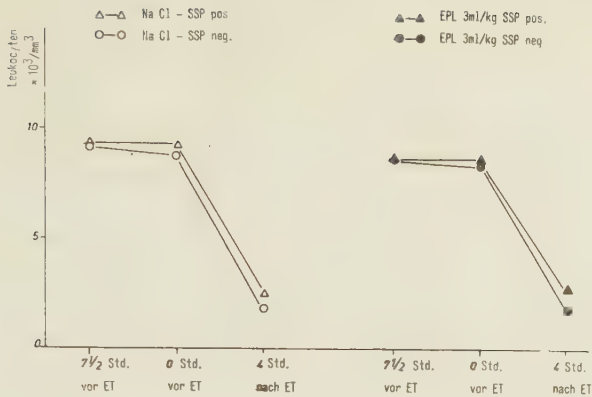


Abb. 10: Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (SSP) der schwangeren Ratte.

Zusammenstellung des Verhaltens der Mittelwerte der Leukozytenzahl bei Applikation von " essentiellen " Phospholipiden und physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) mit nachfolgender Endotoxininjektion.

ET = Endotoxin

7,5 Stunden vor ET = Ausgangswerte

SSP pos. = Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren

SSP neg. = keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren

Eine Gegenüberstellung der Mittelwerte der Gerinnungsanalysen findet sich in Tabelle 8. Zwischen den NaCl neg. SSP Tieren und EPL SSP neg. Tieren finden sich keine signifikanten Veränderungen, außer in der Thrombozytenzahl nach EPL Injektion und NaCl Injektion. Zwischen den EPL pos. SSP Tieren und NaCl pos. SSP Tieren lassen sich keine Vergleiche ziehen, da bei den NaCl pos. SSP Tieren nur zwei Gerinnungsuntersuchungen vorliegen. Die Unterschiede zwischen den EPL pos. SSP Tieren und EPL neg. SSP Tieren gleichen weitgehend den Befunden, die bei Tieren vorliegen, die mit NaCl vorbe-handelt wurden. Einzelbefunde sind dem Anhang zu entnehmen.

SSP pos. R.
NaCl Vorbeh.
 SSP neg. R.

SSP pos. R.
EPL Vorbeh.
 SSP neg. R.

Thrombozyten	Leukozyten			Faktor V	Fbggen	PTT	Thzeit	R-Zeit	K-Zeit	max.A.
$\times 10^3 / \text{mm}^3$	/ mm^3			%	mg%	sec.	sec.	min.	min.	mm
1 2 3	1 2 3									
880 781 306	8657 8700 2971		44,8	262	29,4	51,3	5,9	8	42	
n.s. p<0.01	n.s. p<0.01		108	496	22,9	23,6	4,7	2,3	59	
925 737 538	8766 8466 1900		p<0.01	p<0.01	p<0.05	p<0.01	n.s.	p<0.01	p<0.01	
p<0.01 p<0.01	n.s. p<0.01									
Es liegen nur Untersuchungen von 2 Tieren vor (Anhang)										
907 901 615	9084 8647 1778		137,1	494	22,8	22,8	4,5	2,1	61,1	
n.s. p<0.01	n.s. p<0.01									

Tabelle 8: Gruppe B₂ Gerinnungsanalytische Mittelwerte von schwangeren Ratten. Vorbehand-

lung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) oder " essentiellen " Phospholi-

piden (EPL) nach Endotoxininjektion.
 1. 7,5 Stunden vor Endotoxininjektion R-Zeit = Reaktionszeit
 2. 0 Stunden vor Endotoxininjektion Thzeit = Thrombinzeit
 3. 4 Stunden nach Endotoxininjektion K-Zeit = Thrombusbildungszeit

SSP pos. = Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren
 SSP neg. = keine Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren
 Fbggen = Fibrinogen max.A. = maximale Amplitude
 PTG = partielle Thromboplastinzeit n.s. = nicht signifikant

323 Gruppe B₃ Vitamin E Vorbehandlung, 2 x 0,75 mg Vitamin E/kg
Körpergewicht

Um die Wirkung des Vitamin E unabhängig von der der "essentiellen" Phospholipide zu prüfen, werden in dieser Untergruppe Tiere, die mit Vitamin - Dosen behandelt wurden, die den Mengen entsprechen, die in der EPL - Lösung vorhanden sind, einer mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Kontrollgruppe gegenübergestellt. Zeitpunkt der Injektionen wie in Gruppe B₂. Von 14 Kontrolltieren entwickelten 8 Tiere Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren. Von den 8 positiven Tieren starb ein Tier zwischen der dritten und vierten Stunde. 1 Tier zeigte Veränderungen, die eher einem SSP neg. Tier entsprachen. Die übrigen 6 Tiere zeigten die typische Verbrauchsreaktion. Von den SSP positiven Tieren zeigten 6 Blutungen oder Fibrinthromben in der Leber. Die 6 SSP negativen Tiere zeigten die typische negative SSP Konstellation. Leberveränderungen waren histologisch nicht nachweisbar. 13 Tiere wurden in dem üblichen Zeitabstand mit 0,75 mg Vitamin E/kg vorbehandelt. 5 Tiere zeigten Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren, obwohl 2 dieser Tiere geringe Veränderungen im Gerinnungssystem zeigten. Die Leber war bei diesen 2 Tieren ohne Befund, bei den anderen 3 Tieren waren Blutungen in der Leber sichtbar. Bei den Vitamin E negativen SSP Tieren waren keine Blutungen oder Fibrinthromben in der Leber nachweisbar. Die Häufigkeit des Auftretens eines SSP zwischen NaCl behandelten und Vitamin E vorbehandelten Tieren ist nicht signifikant. Tabelle 9 zeigt die Häufigkeit des Auftretens eines Sanarelli-Schwartzman-Phänomens nach Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung oder Vitamin E.

Gerinnungsanalytische Mittelwerte finden sich in Tabelle 10. Thrombocyten- und Leukocytenzahlen werden durch Vorbehandlung nicht signifikant verändert. Einzelbefunde sind dem Anhang zu entnehmen (Tab. 23 - 28).

Vorbehandlung	Anzahl der Tiere	Fibrinthromben in der Niere	Fibrinthromben bzw. Blutungen in der Leber
NaCl	14	+ 8 (57,1%) - 6 (42,9%)	+ 6 (42,7%) + 0 (0%)
Vitamin E	13	+ 5 (38,5%) - 8 (61,5%)	+ 3 (23%) + 0 (0%)

Tab. 9: Gruppe B₃ Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) der schwangeren Ratte.

Häufigkeit des Auftretens eines positiven SSP bei schwangeren Ratten nach Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) bzw. Vitamin E. Der Unterschied des Auftretens eines positiven SSP ist nicht signifikant ($p > 0.05$).

Thrombocyten	Leukozyten			Faktor V	Fbgen	PTT	Thzeit	R-Zeit	K-Zeit	max. A.
x 10 ³ /mm ³	1	2	3	%	mg%	sec.	sec.	min.	min.	mm
SSP pos. R.	901	901	216	31,8	188	46,2	x	8,7	x	26
NaCl Vorbeh.	n.s.p<0.01									
SSP neg. R.	901	939	622	160	558	22,3		4,6	1,8	64
	n.s.p<0.01									
SSP pos. R.	906	869	295	90	383	-	-	x	x	38
Vit.E Vorbeh.	n.s.p<0.01									
SSP neg. R.	928	883	624	131,8	466	22,0		3,7	1,8	63
	n.s.p<0.01									

Tab. 10 : Gruppe B₃ Gerinnungsanalytische Mittelwerte von schwangeren Ratten.

Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) oder Vitamin E (Vit.E),

(0,75 mg Vitamin E/kg).

1 7,5 Stunden vor Endotoxininjektion

2 0 Stunden vor Endotoxininjektion

3 4 Stunden nach Endotoxininjektion

SSP pos. : Fibrinthromben in den Glomerularkapillaren

SSP neg. : keine Fibrinthromben in den Glomerularkapillaren

Fbgen = Fibrinogen

K-Zeit = Thrombusbildungszeit

PTT = partielle Thromboplastinzeit

max.A. = maximale Amplitude

Thzeit = Thrombinzeit

n.s. = nicht signifikant

R-Zeit = Reaktionszeit

x = Die Mittelwerte konnten nicht ermittelt werden, da einige Einzelergebnisse im Unendlichen lagen.

33 Gruppe C Die Wirkung einer Vorbehandlung mit Vitamin E und
" essentiellen " Phospholipiden (EPL) auf das ge-
neralisierte Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der
schwangeren Ratte.

331 Gruppe C₁ Kontrolltiere

In dieser Gruppe wurde ein anderes Endotoxin (Urbaschek) verwandt, weil die Aktivität des Endotoxins der Gruppe B stark abgenommen hatte. 38 Tiere wurden 7 1/2 und 1 1/2 Stunden vor Endotoxininjektion mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) i. v. vorbehandelt (6 ml/kg Körpergewicht). 35 Tiere zeigten histologisch Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren (92,1%). 22 von diesen Tieren starben in der 3. - 4. Stunde. 13 Tiere wurden 4 Stunden nach der Endotoxininjektion getötet. Von 2 Tieren konnte wegen des schlechten Allgemeinzustandes für die Gerinnungsuntersuchung kein Blut mehr gewonnen werden. Von 11 Tieren liegen teilweise nicht vollständige Untersuchungen vor. 6 Tiere zeigten die charakteristische Verbrauchsreaktion, nämlich Aktivitätsabnahme des Faktors II und Faktors V, die unter 50% bei Faktor II, bei Faktor V unter 30% lag. Ebenso zeigte sich eine starke Zunahme der Thrombinzeit, der PTT, eine Abnahme des Fibrinogens unter 130 mg%. Die maximale Amplitude war nicht über 34 mm. 5 Tiere mit Fibrinthromben zeigten wenig typische Veränderungen. Die Aktivität des Faktors II war nicht unter 95%. Die Aktivität des Faktors V war ebenfalls höher als bei den 6 vorher genannten Tieren. Die Thrombozytenwerte liegen unter den Werten von SSP negativen Tieren und über den Werten von typischen SSP positiven Tieren. Der Fibrinogenabfall war nicht sehr ausgeprägt. Die maximale Amplitude dieser Tiere lag zwischen 47-60 mm. Die Gerinnungsuntersuchungen dieser Tiere entsprechen also eher den von SSP negativen Tieren. 3 Tiere (18,8%) zeigten histologisch keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren. Diese Gerinnungsuntersuchungen sind typisch für SSP negative Tiere. Blutungen oder Fibrinthromben finden sich nur bei den Tieren mit starken und mittelstarken Gerinnungsveränderungen, während bei den SSP negativen Tieren und bei den Tieren mit geringeren Veränderungen im Gerinnungssystem die Leber histologisch ohne pathologi-

schen Befund war.

332 Gruppe C₂ Vorbehandlung mit " essentiellen " Phospholipiden (EPL), 6 ml/kg Körpergewicht.

Da ein Sanarelli-Shwartzman-Phänomen durch " essentielle " Phospholipidinjektion in einer Dosierung (3 ml/kg) nicht verhindert werden konnte, soll in dieser Gruppe untersucht werden, ob das SSP durch Erhöhung der Dosis auf 6 ml/kg verhindert werden kann. Als Kontrollgruppe dient Gruppe C₁. 16 Tiere wurden mit EPL (6 ml/kg) 7 1/2 Stunden und 1 1/2 Stunden vor Endotoxininjektion vorbehandelt. Bei 13 Tieren konnten histologisch Fibrinthromben nachgewiesen werden. 3 Tiere zeigten diese Veränderungen nicht.

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeitsverteilung in der Entwicklung eines SSP mit und ohne Vorbehandlung von EPL. Die Ergebnisse zeigen, daß durch EPL das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen nicht verhindert werden kann.

Vorbehandlung	Anzahl der Tiere	Fibrinthromben in der Niere	Fibrinthromben bzw. Blutungen in der Leber
NaCl	38	+ 35 (92,1%) - 3 (7,9%)	+ 30 (78,9%) + 0 (0%)
EPL	16	+ 13 (81,2%) - 3 (18,8%)	+ 8 (50%) + 0 (0%)

Tab. 10 : Gruppe C₁ / C₂ Sanarelli-Shwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte. Häufigkeit des Auftretens eines positiven SSP nach Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) oder " essentiellen " Phospholipiden (EPL), (6 ml/kg). Die Häufigkeitsverteilung eines SSP in den beiden Gruppen ist nicht signifikant.

Während durch NaCl - Injektion die Thromboeyten vor der Endotoxininjektion nur leicht verändert wurden und im Normalbereich liegen, zeigte sich, daß nach EPL - Injektion die Thromboeytenzahl vor der Endotoxininjektion auf niedrigen Werten lag, wobei die SSP positiven Tiere durchschnittlich einen höheren Abfall zeigten als die SSP negativen Tiere. (SSP pos. Tiere: durchschnittlicher Abfall von 891 T.auf 521 T; SSP neg. Tiere: Abfall von 806 T.auf 616 T, bei den letzteren liegen nur 3 Werte vor). Nach Endotoxininjektion verstärkte sich der Abfall bei den Thromboeyten vorwiegend bei den SSP pos. Tieren auf durchschnittlich 328 T..

Abbildung 11 zeigt das Verhalten der Thromboeyten durch Vorbehandlung mit " essentiellen " Phospholipiden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

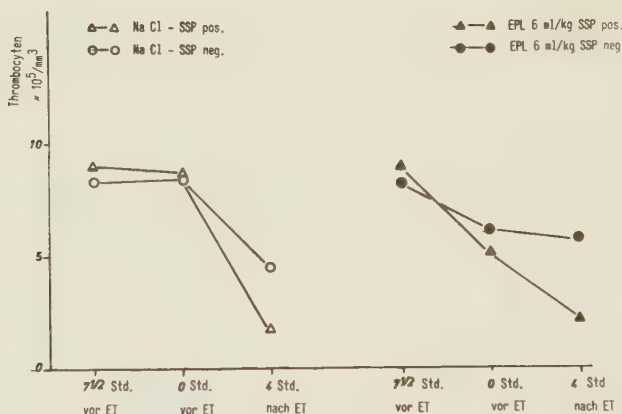


Abb. 11 : Sanarelli-Shwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte.

Zusammenstellung des Verhaltens der Mittelwerte der Thromboeyten bei Applikation von " essentiellen " Phospholipiden und physiologischer Kochsalzlösung mit nachfolgender Endotoxininjektion.

ET = Endotoxin

7,5 Std. vor ET = Ausgangswerte

SSP pos. = Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren

SSP neg. = keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren

In Abbildung 12 ist der Abfall der Thrombocyten in Abhängigkeit von der EPL - Dosierung veranschaulicht. Eine höhere Verabreichung von " essentiellen " Phospholipiden (EPL) führt vor der Endotoxininjektion zu einem stärkeren Abfall der Thrombocyten.

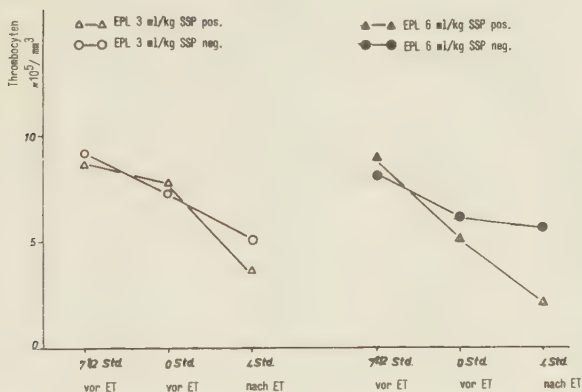


Abb. 12 : Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte. Das Verhalten der Thrombocytenzahlen in Abhängigkeit von der Dosierung der " essentiellen " Phospholipide (EPL).

ET = Endotoxin

7,5 Std. vor ET = Ausgangswerte

SSP pos. = Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren

SSP neg. = keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren.

Von den 13 pos. EPL Tieren zeigten 7 Tiere Gerinnungswerte, die neg. SSP Tieren entsprechen, außer dem Verhalten des Faktors V, der bei allen Tieren unter 45% liegt. Bei Kontrolltieren dieser Gruppe mit weniger typischen Gerinnungsveränderungen zeigte der

Thrombocyten			Leukocyten		F. II %	P. V %	P.T.T. sec.	Thzeit sec.	Fbggen mg%	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. mm
x 10 ³ /mm ³	1	2	1	2								
SSP pos.R. NaCl Vorbeh. SSP neg.R. n.s. p<0.01	888	854	187	10046	10230	1641	71,3	56,2	41	x	x	31
	p<0.05	p<0.01					120	121	22,1	26	1,6	65
	833	840	456	12066	13666	1233						
SSP pos.R. EPL Vorbeh. SSP neg.R	895	521	328	10030	11015	2069	94	30	43	x	x	41
	p<0.01	p<0.01										
	806	616	574	11133	11666	2133	135	123	24,5	23,9	1,5	65,6
	p<0.01	p<0.01										

Tab. 11: Gruppe C₁ - C₂ Gerinnungsanalytische Mittelwerte von schwangeren Ratten nach Endotoxin bei Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (Na Cl) (6 ml/kg) oder "essentiellen" Phospholipiden (EPL) (6 ml EPL/kg).

- 1 7,5 Stunden vor Endotoxininjektion
- 2 0 Stunden vor Endotoxininjektion
- 3 4 Stunden nach Endotoxininjektion

SSP pos.: Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren

SSP neg.: keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren

F II, F V = Faktor II, Faktor V

P.T.T. = partielle Thromboplastinzeit

Thzeit = Thrombinzeit

Fbggen = Fibrinogen

x

R-Zeit = Reaktionszeit

K-Zeit = Thrombusbildungszeit

max. A. = maximale Amplitude

n.s. = nicht signifikant

= Der Mittelwert konnte nicht ermittelt werden, da einige

Einzelsergebnisse im Unendlichen lagen

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Thrombinzeit zeigen eine leichte Verlängerung im Gegensatz zu den positiven Kontrolltieren mit geringen Gerinnungsveränderungen. Die PTT bei EPL behandelten Tieren lag zwischen 26 sec. - 36 sec., die PTT bei diesen Kontrolltieren zwischen 21 sec. und 27 sec., also nur wenig von der Norm verschoben.

Die maximale Amplitude liegt im Bereich zwischen 50 - 63 mm. Im Gegensatz zu diesen Tieren zeigten 6 Tiere typische Gerinnungsveränderungen mit stärkerem Abfall des Faktors II, des Faktors V und des Fibrinogens, mit einer Verlängerung der Thrombinzeit und der PTT und einer Verschmälerung der maximalen Amplitude. 3 Tiere ohne Fibrinthromben in den Glomerula wiesen die typischen Veränderungen auf. Mittelwerte der Einzelergebnisse sind in der Tabelle 11 zusammengestellt.

333 Gruppe C₃ Vorbehandlung mit Vitamin E, 1,5 mg Vitamin E/ kg Körpergewicht

Um die Wirkung des Vitamins E unabhängig von der der " essen- tiellen " Phospholipide zu prüfen, werden 26 Tiere mit Vitamin E in dem üblichen Zeitabstand behandelt. Die Vitamin E Dosierung entspricht der Menge, die in der EPL Lösung vorhanden ist. Als Kontrolltiere dienen die 38 Tiere der Gruppe C₁ und 9 Tiere, die noch parallel zu den Versuchen mit Vitamin E liefen. Von diesen 47 Tieren starben 24 zwischen der 3. und 4. Stunde. Insgesamt zeigten 40 Tiere Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren. Von den 26 mit Vitamin E behandelten Tieren starben 8 Tiere zwischen der 3. und 4. Stunde. 16 Tiere entwickelten Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren. Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit des Auftretens eines SSP mit und ohne Vorbehandlung durch Vitamin E. Die Häufigkeit in der Entwicklung eines Sanarelli-Schwartzman-Phänomens ist signifikant.

Betrachtet man die Ergebnisse der Gerinnungsuntersuchungen der SSP neg. Tiere, so unterscheiden sich die gefundenen Ergebnisse nicht wesentlich von den SSP neg. Tieren, die mit Vitamin E

Vorbehandlung	Anzahl der Tiere	Fibrinthromben in der Niere	Fibrinthromben bzw. Blutungen in der Leber
NaCl	47	+ 40 (85,1%) - 7 (14,9%)	+ 35 (74,4%) + 0 (0%)
Vitamin E	26	+ 16 (61,5%) - 10 (38,5%)	+ 12 (46,1%) + 3 (11,5%)

Tab. 12 : Gruppe C₃ Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) der schwangeren Ratte.

Häufigkeit des Auftretens eines pos. SSP bei schwangeren Ratten nach Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) bzw. Vitamin E. Der Unterschied in der Häufigkeit ist signifikant ($p < 0.05$)

vorbehandelt wurden. Die Mittelwerte der Gerinnungsanalysen sind in Tabelle 13 zusammengestellt. Bei den 14 NaCl SSP pos. Tieren zeigen 5 Tiere geringe, 4 Tiere mittelstarke und 5 Tiere ausgeprägte Veränderungen. Dagegen finden sich bei den 8 Vitamin E SSP pos. Tieren 2 Tiere mit starken, 1 Tier mit mittelstarken und 5 Tiere mit geringen Veränderungen.

Abbildung 14 zeigt die Einzelwerte der Aktivität des Faktors V und die Breite der maximalen Amplitude. Zum Vergleich sind die Werte der SSP neg. Tiere mit aufgeführt. (Anmerkung zu Abbildung 14 : 14 Tiere NaCl SSP pos. : Es fehlt eine Faktor V - Bestimmung, da wegen des schlechten Allgemeinzustandes des Tieres nicht genug Blut entnommen werden konnte.

10 Tiere Vitamin E SSP neg. : Ein Faktor V - Wert liegt bei 160%. Dieser Wert ist nicht aufgetragen.)

Thrombocyten	x 10 ³ /mm ³			Leukozyten /mm ³			F II %	F V %	PTT sec.	Thzeit sec.	Fbgen mg%	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. mm
SSP pos. R. NaCl Vorbeh.	1	2	3	1	2	3								
SSP neg. R.	882	873	274	908,3	955,7	1810	62,8	50,3	31,7	x	353	6,5	x	37
	n.s.	p<0.01		n.s.	p<0.01		122	112	22,7	24,1	589	3,2	1,9	59
	886	882	507	931,3	945,3	1666								
	n.s.	p<0.01		n.s.	p<0.01									
SSP pos. R. Vit. E Vorbeh.	875	862	307	8760	8472	1725	72	68	25,8	27,4	270	x	x	41
SSP neg. R.	n.s.	p<0.01		n.s.	p<0.01		130	123	22,1	25,4	638	2,9	1,6	60
	851	795	473	8770	10460	1860								
	n.s.	p<0.01		n.s.	p<0.01									

Tab. 13: Gruppe C₃ Sanarell-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte

Gerinnungsanalytische Mittelwerte von schwangeren Ratten. Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) bzw. Vitamin E (Vit. E) (6 ml/kg) nach Endotoxininjektion.

SSP pos.: Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren

SSP neg.: keine Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren

1. 7,5 Stunden vor Endotoxininjektion R-Zeit = Reaktionszeit

2. 0 Stunden vor Endotoxininjektion K-Zeit = Thrombusbildungszeit

3. 4 Stunden nach Endotoxininjektion max. A. = maximale Amplitude

F II, F V = Faktor II, Faktor V n.s. = nicht signifikant

PTT = partielle Thromboplastinzeit

Thzeit = Thrombinzeit

Fbgen = Fibrinogen

x = Der Mittelwert konnte nicht ermittelt werden, da einige Einzelergebnisse

1m Unendlichen lagen

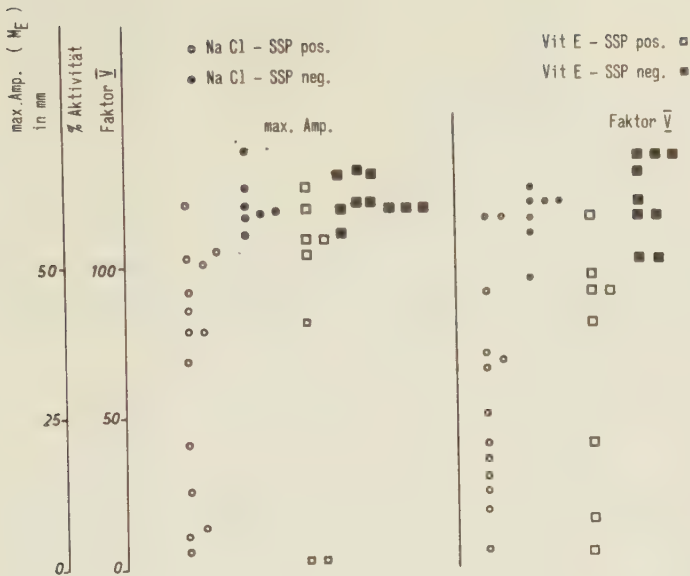


Abb. 14 : Gruppe C_3 Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte.

Vergleichende Darstellung der Aktivität des Faktors V und der Breite der maximalen Amplitude nach Endotoxin bei Vorbehandlung mit NaCl bzw. Vitamin E (1,5 mg/kg).
SSP pos. : Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren
SSP neg. : keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren

Anmerkung: siehe Text

Die Mittelwerte der Gerinnungsanalyse sind in Tabelle 13 zusammengestellt. Einzelergebnisse sind dem Anhang zu entnehmen (Tab.

29 - 32).

34 Gruppe D Die Wirkung einer Vorbehandlung mit Vitamin B₆ und
" essentiellen " Phospholipiden (EPL pur) ohne
Vitaminzusatz auf das generalisierte Sanarelli-
Shwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte.

Um die Wirkung der " essentiellen " Phospholipide alleine, ohne Vitaminzusatz und die Wirkung des Vitamins B₆ alleine ohne " essentielle " Phospholipide auf das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen zu prüfen, werden 7 1/2 Stunden und 1 1/2 Stunden vor der Endotoxininjektion die Tiere mit reiner EPL Suspension und Vitamin B₆ in entsprechender Dosierung behandelt.

341 Gruppe D₁ Kontrolltiere

20 schwangere Ratten, mit NaCl vorbehandelt, wurden 4 Stunden nach Endotoxininjektion getötet. Durch histologische Untersuchungen wurden bei 12 Tieren (60%) Fibrinthromben in den Glomerula nachgewiesen. 4 Tiere von diesen 12 positiven Ratten starben spontan zwischen der dritten und vierten Stunde. Es liegen von 7 Tieren gerinnungsanalytische Untersuchungen vor. 1 Tier zeigte trotz Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren Gerinnungsveränderungen auf, die einem SSP neg. Tier entsprachen. Bei den übrigen Tieren waren die Gerinnungsveränderungen unterschiedlich stark ausgeprägt. 2 Tiere zeigten hochgradige Veränderungen. Die maximale Amplitude betrug jeweils 9 mm, das Fibrinogen war auf 54 bzw. 61 mg% abgesunken. Die Thrombocyten lagen bei 64 und 82 Tausend/mm³. 4 Tiere zeigten mittelgradige Veränderungen auf. Von den positiven Tieren zeigten 9 Tiere Blutungen in der Leber. Bei 8 Tieren konnten histologisch keine Fibrinthromben in den Glomerula nachgewiesen werden. Die gerinnungsanalytischen Untersuchungen entsprachen SSP neg. Tieren. Die Leukocyten und Thrombocyten werden durch Narkose und NaCl - Injektionen kaum verändert und bleiben im Normalbereich der Ausgangswerte. 4 Stunden nach Endotoxininjektion bestand dagegen bei den SSP pos. und SSP neg. Tieren eine beträchtliche Leukopenie.

342 Gruppe D₂ Vorbehandlung mit Vitamin B₆ , 3 mg Vitamin B₆/ kg
Körpergewicht

17 Tiere wurden 7 1/2 und 1 1/2 Stunden vor Endotoxininjektion mit Vitamin B₆ (6 ml/kg in einer Verdünnung von 1:100 einer Vitamin B₆ - Lösung von 100 mg/2ml (50 mg/ml), das entspricht einer Vitamin B₆ Menge von 3 mg/kg) vorbehandelt.

5 Tiere (30%) zeigten histologisch Fibrinthromben in den Glomerula. 3 Tiere starben zwischen der 3. und 4. Stunde. 2 Tiere zeigten die typischen ausgeprägten Veränderungen im Gerinnungssystem. Bei 12 Tieren konnten keine Fibrinablagerungen in den Nieren festgestellt werden. Gegenüber den Kontrolltieren zeigen sich weder bei den SSP negativen noch bei den SSP positiven Tieren wesentliche Unterschiede. In der Kontrollgruppe trat in 60% der Fälle ein SSP auf, bei den mit Vitamin B₆ behandelten Tieren nur in 30% der Fälle. Der Unterschied ist bei diesem Zahlenmaterial nicht signifikant (Tab. 14).

Vorbehandlung	Anzahl der Tiere	Fibrinthromben in der Niere	Fibrinthromben bzw. Blutungen in der Leber
NaCl	20	+ 12 (60%) - 8 (40%)	+ 9 (45%) + 0 (0%)
Vitamin B ₆	17	+ 5 (30,6%) - 12 (69,4%)	+ 5 (30,6%) + 1 (5,9%)
EPL pur	16	+ 16 (100%) - 0 (0%)	+ 13 (81 %) + 0 (0 %)

Tab. 14 : Sanarelli-Shwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte. Häufigkeit des Auftretens eines pos. SSP nach Vorbehandlung mit NaCl, Vitamin B₆ bzw. " essentiellen " Phospholipiden ohne Vitaminzusatz (EPL pur).

343 Gruppe D₃ Vorbehandlung mit " essentiellen " Phospholipiden
ohne Vitaminzusatz (EPL pur), 6 ml/kg Körperge-
wicht

16 Tiere wurden in den üblichen Zeitabständen mit EPL (6 ml) pur/kg vorbehandelt. Am Ende der Injektion zeigten sich bei fast allen Tieren Atemstörungen, die aber bald wieder verschwanden. Diese Störungen wurden bei anderer Vorbehandlung nicht gesehen. 3 Tiere starben zwischen der 3. und 4. Stunde. 13 Tiere überlebten. Es liegen Gerinnungsuntersuchungen vor. Histologisch sind bei fast allen Tieren Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren nachweisbar. Das Gerinnungssystem zeigt die typischen Veränderungen von SSP positiven Tieren. Dabei zeigen alle Tiere starke Veränderungen. Bei den Gerinnungsuntersuchungen der Kontrolltiere finden sich bei 4 Tieren nur schwache Veränderungen. Auffallend ist besonders der starke Abfall der Aktivität der Faktoren, des Fibrinogens und die Verschmälerung der maximalen Amplitude.

Abbildung 15 veranschaulicht die Ergebnisse an Hand der maximalen Amplitude, des Fibrinogens, und des Faktors V. Zum Vergleich sind 2 Gruppen von SSP pos. Tieren, deren Werte sich nicht wesentlich unterscheiden, den EPL behandelten Tieren gegenübergestellt. Während die EPL positiven Tiere in der Breite der maximalen Amplitude und im Fibrinogenspiegel den NaCl SSP positiven Tieren gleichen, liegt die Aktivität des Faktors V beträchtlich tiefer.

Tiere, die mit EPL pur vorbehandelt wurden, zeigen signifikante Veränderungen gegenüber den unbehandelten Tieren. Die Mittelwerte der Gerinnungsanalysen sind in Tabelle 15 zusammengestellt. Einzelergebnisse sind aus dem Anhang zu entnehmen (Tab. 33 - 35).

Thrombocyten			Leukozyten		P II %	P V %	PTT		Thzeit sec.	Fbgcn mg%	R-Zeit		max.A. mm
x 10 ³ /mm ³	1	2	3	/mm ³			sec.	sec.			min.	min.	
SSP pos. R. NaCl Vorbeh. SSP neg. R.	909 860 202	8071 9457	1142	64,7	52,7	29,5	33,3	295	8	x	37		
	898 867 560	6650 7761	1150	106	125	22,3	24,8	609	3,4	1,5	63		
SSP pos. R. Vit. B ₆ Vorbeh. SSP neg. R.	850 820 100	8700 7650	1000	62,5	33,5	45	45	174	6	18,5	23		
	878 830 405	8491 8050	1225	116,1	118,7	23,3	23,9	487	3,3	2,2	58		
SSP pos. R. EPL pur Vorbeh. SSP neg. R.	929 841 188	9100 9369	1438	27,7	17,4	62,8	56,8	65,7	x	x	16		
	- - -	- - -	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Tab. 15. Gruppe D Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte.

Gerinnungsanalytische Mittelwerte von schwangeren Ratten. Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl) bzw. Vitamin B₆ (Vit. B₆) bzw. " essentiellen " Phospholipiden (EPL pur) (6 ml/kg).

SSP pos.: Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren
SSP neg.: keine Fibrinthromben in den Glomerulunkapillaren

1 7,5 Stunden vor Endotoxininjektion

2 0 Stunden vor Endotoxininjektion

3 4 Stunden nach Endotoxininjektion

P II, P V = Faktor II, Faktor V

x = Der Mittelwert konnte nicht ermittelt werden, da einige Einzelergebnisse in Unendlichen lagen

PTT = partielle Thromboplastinzeit

Thzeit = Thrombinzeit

Fbgcn = Fibrinogen

R-Zeit = Reaktionszeit

K-Zeit = Thrombusbildungszeit

max. A. = maximale Amplitude

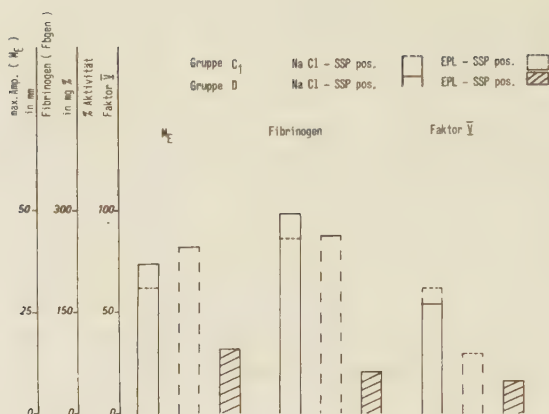


Abb. 15 : Gruppe D₃ Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der schwangeren Ratte.

Vergleichende Zusammenstellung der Mittelwerte der Breite der maximalen Amplitude, des Fibrinogens und der Aktivität des Faktors V von EPL pur behandelten schwangeren Ratten und NaCl bzw. EPL (6 ml/kg) behandelten schwangeren Ratten.

SSP pos. : Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren vorhanden

EPL pur Vorbehandlung (6 ml/kg)

35 Gruppe E Die Wirkung der " essentiellen " Phospholipide (EPL) auf das Blutgerinnungssystem der schwangeren Ratte.

Die nur mit EPL (6 ml/kg) bzw. (3 ml/kg) behandelten Tiere erhielten je nach Zeitpunkt des Todes anstelle der Endotoxininjektion 1 ml physiologische Kochsalzlösung i.v. Die EPL - Injek-

tionen erfolgten in dem üblichen Zeitabstand.

351 Gruppe E₁ Zweimalige EPL - Injektion (6 ml/kg Körpergewicht).
Tod 7 1/2 Stunden nach der ersten Injektion

Die Tiere wurden 7 1/2 Stunden nach der ersten EPL - Injektion getötet. Der Zeitpunkt wurde daher gewählt, um zu erfahren, in welchem Zustand sich das Gerinnungssystem bei der Endotoxininjektion befand. Von den 8 Tieren, die so behandelt wurden, zeigte zu diesem Zeitpunkt ein Tier Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren. Fibrinthromben oder Blutungen in der Leber konnten histologisch nicht nachgewiesen werden.

Das eine Tier mit Fibrinthromben in der Niere zeigte die typische pos. SSP Konstellation. Von den neg. SSP Tieren liegen 7 Gerinnungsuntersuchungen vor. Gegenüber unbehandelten schwangeren Ratten zeigt sich ein leichter Verbrauch der Gerinnungsfaktoren, der besonders in dem Aktivitätsverlust der Faktoren II und V ausgeprägt ist. ($p < 0.01$)

Abbildung 16 zeigt eine vergleichende Zusammenstellung an Hand der maximalen Amplitude, des Fibrinogens und des Faktors V zwischen unbehandelten und EPL behandelten Tieren, wobei der Zeitpunkt des Todes dieser Tiere unterschiedlich ist.

Die durch EPL hervorgerufene Thrombocytopenie bewegt sich im Bereich der SSP neg. Tiere. Die Leukocyten zeigen durchschnittlich einen leichten Abfall. Dieser Abfall ist bei weitem nicht so ausgeprägt wie der nach Endotoxin.

Abbildung 17 zeigt die Befunde im Vergleich zu NaCl behandelten SSP neg. und SSP pos. Tieren und den pos. SSP Tieren, die mit EPL behandelt wurden, aber 4 Stunden später getötet wurden.

Während die maximale Amplitude und das Fibrinogen der NaCl neg. SSP Tiere und der EPL neg. SSP Tiere sich nicht wesentlich unterscheiden, ist der Aktivitätsverlust des Faktors V der EPL neg. SSP Tiere durchschnittlich von dem der NaCl neg. SSP Tiere erniedrigt, liegt aber höher als die Aktivität des Faktors V bei den EPL pos. SSP Tieren.

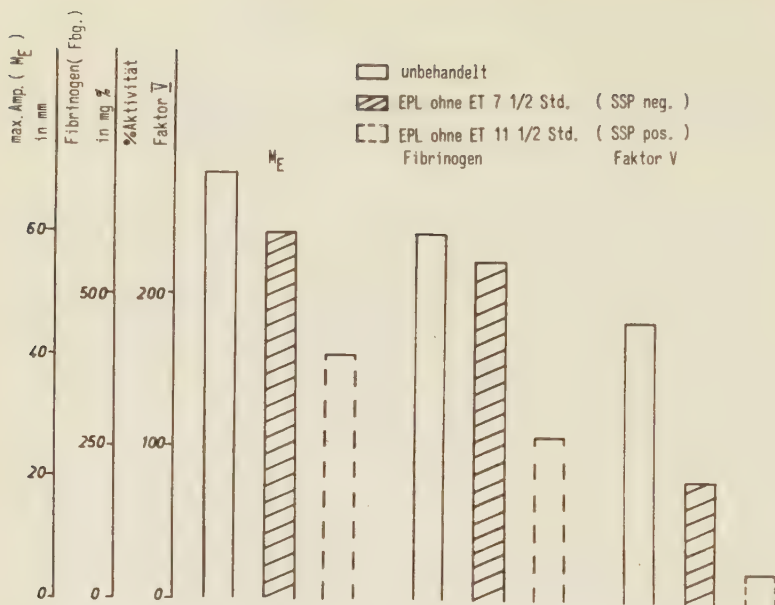


Abb. 16 : Vergleichende Zusammenstellung der Breite der maximalen Amplitude, des Fibrinogens und der Aktivität des Faktors V nach zweimaliger EPL - Injektion (6 ml/kg) gegenüber unbehandelten schwangeren Ratten. EPL ohne ET 7 1/2 Std. : EPL - Injektion ohne Endotoxin (ET). Zeitpunkt des Todes 7,5 Stunden nach der ersten EPL-Injektion.
EPL ohne ET 11 1/2 Std. : EPL - Injektion ohne Endotoxin (ET). Zeitpunkt des Todes 11,5 Stunden nach der ersten EPL - Injektion.

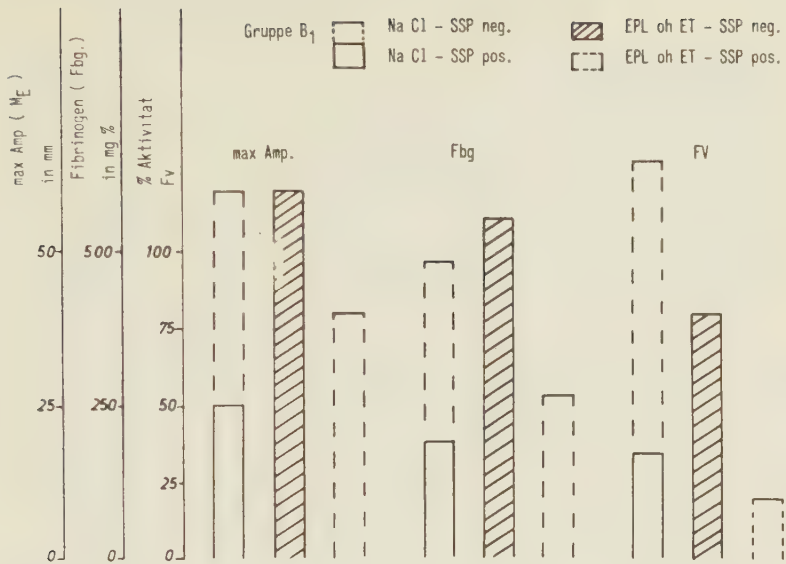


Abb. 17 : Vergleichende Zusammenstellung der Breite der maximalen Amplitude, des Fibrinogens und der Aktivität des Faktors V nach zweimaliger EPL - Injektion gegenüber Endotoxin behandelten Ratten der Gruppe B₁

352 Gruppe E₂ Zweimalige EPL - Injektion (6 ml/kg Körpergewicht),
Tod 11 1/2 Stunden nach der ersten Injektion

16 Tiere sollten 11,5 Stunden nach der ersten EPL - Injektion getötet werden. 8 Tiere erhielten anstelle der üblichen Endotoxininjektion eine Injektion von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung in Narkose. 8 Tiere erhielten zu diesem Zeitpunkt weder eine Narkose noch eine Injektion. Von diesen Tieren liegen keine Gerinnungsuntersuchungen vor. Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren konnten bei diesen Tieren, die alle die 11 Stunden-grenze überlebten, nicht nachgewiesen werden. Von den anderen 8 Tieren starben 4 spontan vor dieser Zeit. 1 Tier starb 4 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion. Blutungen konnten in der Leber nachgewiesen werden. Die Niere zeigte histologisch keine Fibrinthromben. 3 Tiere starben in dem Zeitraum bis zwei Stunden nach der zweiten EPL - Injektion. 2 Tiere zeigten histologisch Fibrinthromben in der Niere und Blutungen in der Leber. 1 Tier zeigte weder Blutungen in der Leber, noch Fibrinthromben in den Glomerula. 4 Tiere überlebten die 11 Stunden. Bei 3 Tieren zeigten sich histologisch Fibrinthromben in der Niere und Blutungen in der Leber. Die Gerinnungsveränderungen entsprechen denen eines mit Endotoxin ausgelösten SSP (Sanarelli-Schwartzman-Phänomen), nämlich eine Verschmälerung der maximalen Amplitude, einen Fibrinogenabfall und einen Aktivitätsverlust der Faktoren II und V, eine Verlängerung der PTT und der Thrombinzeit und eine Thrombocytopenie. Die für das Endotoxin induzierte SSP typische Leukopenie ist nicht vorhanden. Abbildung 16 zeigt die Veränderungen der maximalen Amplitude, des Fibrinogens und der Aktivität des Faktors V von unbehandelten schwangeren Ratten und EPL behandelten schwangeren Ratten, die 7,5 Stunden nach der ersten EPL - Injektion getötet wurden und keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren zeigten.

Die Blutgerinnungswerte der EPL pos. SSP Tiere unterscheiden sich signifikant von den Werten der unbehandelten Ratten und von den EPL neg. SSP Tieren. Abbildung 17 veranschaulicht die Veränderungen der maximalen Amplitude, des Fibrinogens und der Aktivität

Thrombocyten		Leukocyten		F II		F V		Fbgcn		PTT		Thzeit		R-Zeit		K-Zeit		max.A.	
$\times 10^3 / \text{mm}^3$		/mm ³		%		%		mg%		sec.		sec.		min.		min.		mm	
1 2		1 2																	
Gruppe E ₁		7335 4728		90		80,7		557		30,1		35		2		2,8		60	
SSP neg. R.		p<0.01																	
Gruppe E ₂		887 376 448		31		20		266		64		x		5,1		5,6		40	
SSP pos. R.		p<0.01																	

Tab. 16 : Gruppe E₁, E₂ Gerinnungsanalytische Mittelwerte von schwangeren Ratten nach Injektion von # essentiellen " Phospholipiden (EPL).

Gruppe E₁ : Zweimalige EPL - Injektion (6 ml/kg) im Abstand von 6 Stunden. Tod 1,5 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion

Gruppe E₂ : Zweimalige EPL - Injektion (6 ml/kg) im Abstand von 6 Stunden. Tod 5,5 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion

1 : Ausgangswert
 2 : 1,5 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion
 3 : 5,5 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion
 SSP pos.: Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren
 SSP neg.: keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren
 F II, F V = Faktor II, Faktor V
 x = Der Mittelwert konnte nicht ermittelt werden, da einige Einzelergebnisse im Unendlichen lagen

PTT = partielle Thromboplastinzeit
 Thzeit= Thrombinzeit
 Fbgcn = Fibrinogen
 R-Zeit= Reaktionszeit
 K-Zeit =Thrombusbildungszeit
 max.A. =maximale Amplitude

des Faktors V zu NaCl pos. SSP Tieren und NaCl neg. SSP Tieren der Gruppe E₁. Die einzelnen Gerinnungsveränderungen nach Endotoxin oder EPL können bei SSP pos. und SSP neg. Tieren nicht unterschieden werden, obwohl der Faktor V nach EPL durchschnittlich einensstärkeren Abfall zeigt. Das eine SSP neg. Tier zeigte zwar auch leichte Gerinnungsveränderungen, die aber nicht so ausgesprochen sind wie die Veränderungen, bei denen histologisch Fibrinthromben nachweisbar waren. In Tabelle 16 sind die Mittelwerte der Gerinnungsanalysen zusammengestellt. Tabelle 17 zeigt die Häufigkeit des Auftretens eines SSP nach Injektion von " essentiellen " Phospholipiden.

Vorbehandlung(EPL)	Anzahl der Tiere	Fibrinthromben in der Niere	Fibrinthromben bzw. Blutungen in der Leber
Gruppe E ₁	8	+ 1 (12,5%) - 7 (87,5%)	+ 1 (12,5%) - 7 (87,5%)
Gruppe E ₂	16	+ 5 (31,2%) - 11 (68,8%)	+ 5 (31,2%) - 11 (68,8%)
Gruppe E ₃	9	+ 0 (0%)	+ 0 (0%)

Tab. 17: Häufigkeit des Auftretens eines SSP bei schwangeren Ratten nach zweimaliger Injektion von " essentiellen " Phospholipiden (EPL).

Gruppe E₁: Zweimalige EPL - Injektion (6 ml/kg) im Abstand von 6 Stunden. Tod 1,5 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion.

Gruppe E₂: Zweimalige EPL - Injektion (6 ml/kg) im Abstand von 6 Stunden. Tod 5,5 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion.

Gruppe E₃: Zweimalige EPL - Injektion (3 ml/kg) im Abstand von 6 Stunden. Tod 5,5 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion.

- 353 Gruppe B, Zweimalige EPL - Injektion (3 ml/kg Körpergewicht),
Tod 11 1/2 Stunden nach der ersten Injektion

9 Tiere erhielten zwei EPL - Injektionen in einer Dosierung von 3 ml/kg Körpergewicht in dem üblichen Zeitabstand. Die Tiere wurden 11 1/2 Stunden nach der ersten Injektion getötet. Histologisch konnte bei diesen Tieren keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren nachgewiesen werden. Gerinnungsuntersuchungen wurden nicht durchgeführt. Einzelergebnisse sind dem Anhang zu entnehmen (Tabelle 36).

- 36 Die Wirkung von " essentiellen " Phospholipiden, Vitamin E und Vitamin E₆ auf das Blutgerinnungssystem in vitro.

- 361 " Essentielle " Phospholipide (EPL)

Unter Voraussetzung eines Blutvolumens von 10% des Körpergewichtes, Plasmavolumen 5% des Körpergewichtes, entspricht eine injizierte EPL von 3 ml/kg (bzw. 6 ml/kg) in vitro einer Konzentration von 0,06 ml EPL/ml Plasma (bzw. 0,12 ml EPL/ml Plasma). In Tabelle 18 sind die einzelnen Werte der partiellen Thromboplastinzeit, der Thrombinzeit, der Aktivität des Faktors V und der maximalen Amplitude zusammengestellt. Sichtbare Veränderungen treten bei einer Konzentration von 0,02 ml EPL im Ansatz auf. Mit Zunehmen der Konzentration von " essentiellen " Phospholipiden verlängert sich die partielle Thromboplastinzeit, die Thrombinzeit, fällt die Aktivität des Faktors V und verschmälert sich die maximale Amplitude. Durch Festlegung der Ausgangswerte auf 100% werden die veränderten Werte so umgerechnet, daß bei vorlängerter Gerinnungszeit eine höhere Prozentzahl resultiert.

	PTT %	Thrombinzeit %	Faktor V %	Max. A. %
Kontrolle - NaCl	100	100	100	100
ml EPL/ml Plasma				ml EPL/ml Blut
0,006	101	108	101,5	100
0,01	101	113	104	101
0,02	109	123	104	84
0,03	135	156	108	67,5
0,05	206	209	114	34
0,1	405	413	148	12

Tab. 18: Gerinnungsanalytische Untersuchungen in vitro.

Mittelwerte der Gerinnungszeiten in mit " essen-
tiellen " Phospholipiden behandeltem Plasma bzw. Blut.

PTT: partielle Thromboplastinzeit

max. A.: maximale Amplitude

362 Vitamin E

In Konzentrationen von 5 - 10 mg Vitamin E/ml Plasma konnten keine Veränderungen in der Thrombinzeit, der Aktivität des Faktors V und in der partiellen Thromboplastinzeit festgestellt werden. Bei Zusatz von 5 - 10 mg Vitamin E/ml Blut sieht man im Thrombelastogramm (TEG), daß mit zunehmender Konzentration von Vitamin E im Ansatz die maximale Amplitude kleiner wird, d.h. nicht ihre volle Ausprägung erfährt und schließlich nach einer bestimmten Zeit sich die Ausschläge bis auf Null verkleinern.

Abbildung 18 zeigt die Abhängigkeit der Breite der maximalen Amplitude von der Vitamin E Konzentration im Ansatz.

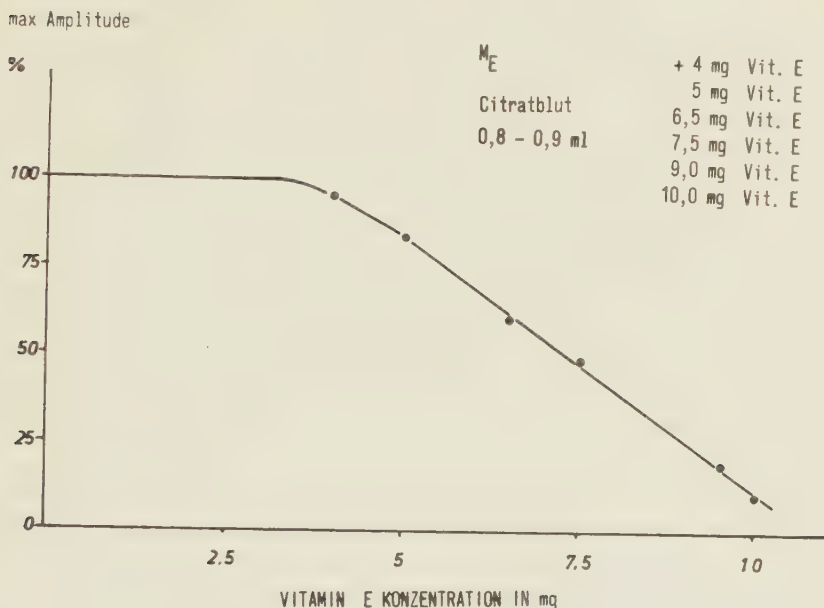


Abb. 18: Vitamin E In vitro Untersuchungen. Abhängigkeit der maximalen Breite im Thrombelastogramm (TEG) von der Vitamin E Konzentration im Ansatz.

Als Ausgangswerte der maximalen Amplitude dienten NaCl Kontrolluntersuchungen (max. A. = 100%). Im Ablaufe des Thrombelastogramms kommt es zu einer physiologischen Verschmälerung um ca. 7% des Ausgangswertes. Mit Vitamin E behandeltes Blut zeigt, daß mit zunehmender Vitaminkonzentration die Amplitude kleiner wird, wobei nach Entwicklung einer maximalen Amplitude - die schon an sich kleiner ist - eine weitere Verschmälerung der maximalen Amplitude erfolgt, die auch von der Konzentration abhängig ist. Das graphische Bild ähnelt dem einer Fibrinolyse. Die

Reaktionszeit zeigte keine Veränderungen. (Abbildung 19). Die auftretenden Veränderungen zeigten sich erst bei hoher Vitamin E - Dosierung. Sie liegen weit über den injizierten Vitamin E - Konzentrationen.



Abb. 19: Vitamin E In vitro Untersuchungen. Thrombelastogramm
von : A NaCl
B Vitamin E (10 mg/ml Blut)
C Vitamin B₆ (50 mg/ml Blut)
behandeltem Citratblut von schwangeren Ratten.

363 Vitamin B₆

Vitamin B₆ in Konzentrationen von 2,5 - 5 mg Vitamin B₆/ml Blut bzw. Plasma zeigte keine Beeinflussung der Thrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit, der Aktivität des Faktors V und der maximalen Amplitude gegenüber Kontrolluntersuchungen mit physiologischer Kochsalzlösung (Abbildung 19).

4 Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß bei der schwangeren Ratte ein erhöhtes Gerinnungspotential gegenüber der nicht schwangeren Ratte vorhanden ist. Signifikante Veränderungen bestehen in den Aktivitätsveränderungen des Prothrombins und des Faktors V. Die Zunahme der Fibrinogenkonzentration und die Verbreiterung der maximalen Amplitude im TEG weisen ebenfalls signifikante Veränderungen auf. Die Ursache dieser Veränderungen beruht wahrscheinlich auf hormoneller Basis. Gerinnungsuntersuchungen von schwangeren Ratten sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben. In Untersuchungen bei schwangeren Frauen fand PHILIPPS (125) einen Anstieg des Fibrinogens, des Prothrombins, der Faktoren VII, IX und X. Die Aktivität des Faktors VIII und des Faktors V waren nicht erhöht. Nach MARKARIAN (91) dagegen bestehen signifikante Unterschiede in der Aktivität der Faktoren V, VII, VIII und X, während für das Prothrombin kein Unterschied in der Schwangerschaft gefunden wurde. HILSON und KULLANDER (113) fanden, daß im Verlaufe der Schwangerschaft die Faktoren II, VII, X und das Fibrinogen anstieg, wobei Faktor VIII einen steilen Anstieg zeigte. Keine Unterschiede gegenüber nicht schwangeren Frauen waren in den Gerinnungszeiten, bei den Thrombocyten, in der Aktivität der Faktoren V und IX, in der Plasmathrombinzeit und in der Adhaesivität der Thrombocyten vorhanden. Nach BACH (6) besteht in der Schwangerschaft ein erhöhter Fibrinogenspiegel. TALBERT und LANGDELL (160) fanden, daß besonders im letzten Drittel einer normalen Schwangerschaft eine erhöhte Fibrinogenkonzentration, eine erhöhte Faktor VIII-Aktivität vorhanden ist. Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) zeigte die Tendenz einer leichten Verkürzung. In den Aktivitäten der Faktoren II und V und in der Plättchenanzahl fanden sie keine Veränderungen gegenüber nicht schwangeren Frauen. Während über die Faktoren II, V und VIII in der Schwangerschaft unterschiedliche Angaben gemacht werden, stimmen die Angaben über eine erhöhte Fibrinogenkonzentration in der Schwangerschaft

überein. Mit zunehmendem Gerinnungspotential findet man eine verminderte fibrinolytische Aktivität. Im letzten Drittel der Schwangerschaft ist praktisch keine spontane fibrinolytische Aktivität mehr nachweisbar (113,150). Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß die Veränderungen im Gerinnungssystem während der Schwangerschaft die Matte für das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen präparieren, jedoch in Verbindung mit den erhöhten Lipidfraktionen, die ihrerseits das Gerinnungssystem aktivieren können und die fibrinolytische Aktivität hemmen, eine wichtige Rolle in der Präparation spielen können. In der Schwangerschaft kommt es nämlich zu einem Anstieg der Lipidfraktionen, außer den unveresterten Fettsäuren (173,158). Nach SCANDRETT (140) besteht bei der graviden Frau ein Cholesterinanstieg um 40% und ein Phospholipidanstieg um 25%. Ebenfalls kommt es zu einer Erhöhung des $\frac{c}{p}$ und $\frac{\text{beta}}{\text{alpha}}$ Quotienten. Bei schwangeren Ratten ist ein signifikanter Anstieg der veresterten Fettsäuren, des freien Glycerins, der Triglyceride und freien Fettsäuren festzustellen. Eine Veränderung des Gesamtcholesterins wurde nicht gefunden(55). Nach McKAY und KAUNITZ (96) ist die Erhöhung der Serumlipide, die Erhöhung der Lipide in der Leber und in der Niere, die Verminderung an Depotfett mit Erhöhung der Gesamtlipide, der Phospholipide, der Triglyceride, des Cholesterins und der freien Fettsäuren im Serum während der Schwangerschaft auf eine erhöhte Mobilisation der Depotfette zurückzuführen.

Das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) wurde durch eine intravenöse Injektion von $400\mu\text{g}$ am 20. Schwangerschaftstag ausgelöst. Dieser Zeitpunkt wurde deshalb gewählt, weil nach Untersuchungen von KALEY et al. (57) die Tiere erst am Ende der Schwangerschaft auf Endotoxin ein SSP entwickeln. Injizierten die Ratten am 12. Schwangerschaftstag Endotoxin, so konnten die Untersucher histologisch keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren nachweisen. Obwohl sie die Tiere nach Endotoxinbehandlung am 18. Schwangerschaftstag 24 Stunden überleben ließen, fanden sie makroskopisch keine Nierenrindennekrosen. Wir konnten nur bei einem Tier, das wir länger leben ließen, makroskopisch

Nierenrindennekrosen feststellen. MÜLLER - BERGHAUS (106) erklärt das Fehlen makroskopisch sichtbarer Nierenrindennekrosen mit der besonderen Gefäßversorgung der Nierenrinde, die sich vom Kaninchen unterscheidet, bei dem Nierenrindennekrosen gut sichtbar sind, wenn man die Tiere lange genug leben läßt. Fibrin konnten wir schon bei den Tieren nachweisen, die kurz nach der dritten Stunde gestorben waren. Tiere, die die 4. Stunde nach der Endotoxininjektion nicht überlebten, starben zwischen der 3. und 4. Stunde nach Endotoxininjektion. Dieser Zeitraum scheint für die Tiere besonders kritisch zu sein. Die 4 Stunden genügen aber nicht zur Ausbildung von Nierenrindennekrosen.

Das Auftreten eines SSP war prozentual gesehen nicht nur bei verschiedenen Endotoxinchargen unterschiedlich, sondern es zeigte sich auch bei der gleichen Charge eine unterschiedliche Verteilung, die wahrscheinlich auf eine Aktivitätsabnahme des Endotoxins zurückzuführen ist. So erreichten wir Prozentzahlen von ca. 20%, 50% und 90% des Auftretens eines SSP. Beim Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (SSP) treten ähnliche Gerinnungsveränderungen auf wie beim klassischen generalisierten SSP des Kaninchens (131). Die Tiere, die histologisch keine Fibrinthromben zeigten, entwickelten nur geringe Veränderungen, die in einem Abfall der Thrombocyten, Leukocyten, in einem Aktivitätsverlust der Faktoren II und V, in einer leichten Verschmälerung der maximalen Amplitude und in einem geringen Fibrinogenverlust bestanden. Tiere, bei denen histologisch Fibrinthromben nachgewiesen wurden, zeigten stärkere Veränderungen. Dabei fiel es auf, daß man diese Tiere an Hand der maximalen Amplitude und des Faktors V in ihren Gerinnungsveränderungen in 3 Gruppen aufteilen kann.

1. Tiere mit geringen Veränderungen, die eher den von SSP neg. Tieren entsprechen.

2. Tiere mit mittelstarken und

3. Tiere mit sehr ausgeprägten Veränderungen.

Warum die Tiere so unterschiedlich auf Endotoxin reagierten, ist nicht ganz klar. Möglich ist eine unterschiedliche Aktivierung der Hemmungsmechanismen im Laufe der intravasalen Gerinnung, z.B. der Antithrombokinase, deren Aktivität im Laufe einer erhöhten Gerinnbarkeit des Blutes zunimmt (78,145).

Gerinnungsanalytisch zeigen die Tiere, bei denen keine Fibrinthromben gefunden wurden, ähnliche Veränderungen wie Tiere mit Fibrinthromben, die in die erste Gruppe einzuteilen sind.

Möglicherweise ist bei den SSP neg. Tieren abgelagertes Fibrin wieder aufgelöst worden. Eine allgemein erhöhte fibrinolytische Aktivität, die fähig ist, Fibrinthromben aufzulösen, müßte im thrombelastographischen Bild erkennbar sein. Das war aber nicht der Fall. Die mögliche Aktivierung einer lokalen fibrinolytischen Aktivität kann man nicht ausschließen, obwohl, wie EPSTEIN und BELLER (28) zeigen konnten, im Gegensatz zu nicht schwangeren Ratten in den Glomerulumentothelien der schwangeren Ratten ein verminderter Plasminogenaktivatorspiegel vorhanden ist. So können nach ASTRUP (4) Fibrinablagerungen die Endothelzellen zur Abgabe von Plasminogenaktivator stimulieren. Es könnten nur geringe Fibrinmengen wieder aufgelöst werden.

Verminderung einer lokalen und Hemmung einer allgemeinen fibrinolytischen Aktivität in der Schwangerschaft (90,113) erklärt, daß bei schwangeren Ratten nach Endotoxininjektion Fibrinablagerungen vorwiegend in der Niere zu finden sind. Im Rahmen des Sanarelli-Schwartzman-Phänomens kommt es bei der schwangeren Ratte wie beim nicht schwangeren Kaninchen zu Veränderungen der Lipide. Nach Endotoxin steigen die Serumlipide an. Dabei differieren die Veränderungen bei Tieren, die Thromben in den Glomerulumpapillaren entwickeln (SSP pos.) gegenüber den Tieren, die keine Fibrinthromben in den Nieren zeigten (SSP neg.).

Der Anstieg der freien Fettsäuren, des Cholesterins und des freien Glycerins war bei den SSP pos. Tieren höher, während die Neutralfette und Triglyceride bei den SSP neg. Tieren höher angestiegen waren (55). Diese erhöhten Lipidfraktionen können akkumulierend in das Gerinnungssystem eingreifen. Man weiß nämlich, daß nach intravenöser oder oraler Fettbelastung die Gerinnungs-

neigung des Blutes steigt (56, 73, 81, 115, 117, 139). Dabei entwickelt sich gleichzeitig eine Hemmung der Fibrinolyse (7, 66, 70, 111, 139), die wahrscheinlich durch die cholesterinreichen beta - Lipoproteide hervorgerufen wird. Der Effekt scheint eine Antiplasminwirkung zu sein. Alpha - Lipoproteide und Chylomikronen scheinen Plasmin nicht zu hemmen (152). Nach PAPPENHAGEN (121) sollen Emulsionen von gesättigten Fetten eine stärkere Hemmung der fibrinolytischen Aktivität nach sich ziehen als Emulsionen von ungesättigtem Fett. Durch Sojabohnen Phospholipide, Cephalin, Phosphatidylserin und Phosphatylathanolamin wird die Euglobulinlyse beschleunigt, während Chylomikronen, Plasmalipoproteide niedriger Dichte und Lecithin die Euglobulinlyse zu hemmen scheinen. Eine hohe Konzentration des Gemisches soll als Inhibitor wirken. Es besteht also eine Konzentrations- und Mischungsabhängigkeit, ob die Wirkung Gerinnungsfördernd oder eher gerinnungshemmend ist. Dem Phosphatidylserin schreibt HECHT (42) die größte physiologische Bedeutung zu. Nach MAMMEN (86) bilden die Phosphatide mit dem aktiven Faktor IX, Faktor VIII und Calcium einen Komplex, der Faktor X aktiviert. Der aktive Faktor X bildet wiederum einen Komplex mit Phosphatiden, Faktor V und Calcium, der den Prothrombinumwandler darstellt.

Ergebnisse von RODRIGUEZ - ERDMANN (134) zeigten, daß durch Plättchenfaktor 3 Infusionen beim Kaninchen ein generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen hervorgerufen werden kann.

Andere Untersucher (29 , 107) konnten in verschiedenen Versuchsansätzen keine Fibringerinnsel durch Verabreichung von Plättchenfaktor 3 erzeugen. Eine Beteiligung der Plättchen am Endotoxin induzierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomen konnten MARGARETTEN und MCKAY (89) zeigen, die ein Sanarelli-Shwartzman-Phänomen durch zweimalige Endotoxininjektion beim thrombocytopenischen Kaninchen nicht mehr auslösen konnten. Langkettige ungesättigte Fettsäuren scheinen eine direkte Aktivierung des Faktors XII hervorzurufen (23, 36). So konnten CONNOR et al. (23) zeigen, daß es nach Infusion von ungesättigten Fettsäuren bei Hunden zu massiven arteriellen Thromben kam. Ungesättig-

te und kurzkettige Fettsäuren zeigten diese Wirkung nicht. Diese durch die Lipämie bedingte erhöhte Gerinnungsneigung dürfte unmittelbar durch die thromboplastische Wirkung der Phospholipide (12, 73, 117), durch die mögliche Aktivierung des Hageman - Faktors (22, 26), unmittelbar durch Blockade des retikulo - endothelialen Systems (24) und durch Freisetzung von Thrombocytenlipiden (176) bei der viskösen Metamorphose im Rahmen des durch Viskositätszunahme des Blutes erfolgenden Blood - sludging (38) hervorgerufen worden sein. Eine thromboplastische Wirkung wird den Neutralfetten, Chylomikronen und Phospholipiden zugeschrieben (12, 73, 117). Diese Phospholipide sind notwendig, für die Bildung der Blutthrombokinasen. Sie werden von den Thrombocyten bei ihrem Zerfall geliefert (12). Dabei sind nach HECHT (41, 42) gereinigte Phospholipide unwirksam. Die aktivste Kombination ist ein Gemisch von Phosphatidylserin und Phosphatidaethanolamin, welches Bestandteil des Plättchenfaktors 3 ist.

Im Verlaufe des Endotoxin induzierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomens des Kaninchens steigen die Blutlipide ebenfalls kontinuierlich an (52). Nach der ersten Injektion steigt der $\frac{C}{P}$ und der beta Quotient an. Nach der zweiten Injektion verstärkt sich alpha

der Anstieg, wobei das Cholesterin erheblich mehr zunimmt als die Phospholipide. Durch Behandlung mit " essentiellen " Phospholipiden in einer Dosierung von 2 ml EPL/kg 7 und 1 Stunde vor der zweiten Endotoxininjektion kommt es zur Normalisierung des $\frac{C}{P}$

Quotienten. Der $\frac{\text{beta}}{\text{alpha}}$ Quotient zeigte nur eine geringe Beeinflussbarkeit durch EPL. Die Tiere entwickelten keine Fibrinthromben in den Glomerula und überlebten das sonst tödliche Experiment (108). HÄSSIG (zitiert bei MÜLLER - BERGHAUS et al. (108)) hält es für möglich, daß es im Verlaufe des Sanarelli-Schwartzman-Phänomens zu einer Phospholipaseaktivierung kommt, deren Folge eine Freisetzung von Lysophosphatiden und Fettsäuren ist. Zugeführtes EPL könnte als Substratersatz dienen, wobei es zu einer Freisetzung von ungesättigten Fettsäuren aus der EPL - Substanz kommt, die eine weniger gerinnungsaktivierende

Wirkung haben. Ebenso läßt sich ein SSP durch Hemmung der Lipolyse mit Reserpin beim Kaninchen nicht mehr auslösen. Unter Reserpinbehandlung steigen die freien Fettsäuren und Triglyceride nach zweimaliger Endotoxininjektion nicht so hoch an wie bei den unbehandelten Tieren. Das Cholesterin dagegen nahm geringfügig zu (51).

Unter diesen Gesichtspunkten versuchten wir durch Gabe von " essentiellen " Phospholipiden das SSP der schwangeren Ratte zu verhindern. 7 1/2 und 1 1/2 Stunden vor der Endotoxininjektion injizierten wir 3 ml EPL/kg bzw. 6 ml EPL/kg. In dieser Versuchsanordnung konnten wir die Ausbildung eines SSP nicht verhindern. Die EPL pos. SSP Tiere zeigten die gleichen Gerinnungsveränderungen wie die unbehandelten SSP pos. Tiere mit der Ausnahme, daß der Faktor V nach EPL Behandlung noch stärker abgefallen war. Die Serumlipide bei den EPL pos. SSP Tieren unterschieden sich von den NaCl SSP pos. Tieren. Cholesterin und veresterte Fettsäuren lagen bei den EPL vorbehandelten Tieren doppelt so hoch, während die freien Fettsäuren Werte erreichten, die eher SSP neg. Tieren entsprachen (55). Injiziert man Ratten mit EPL ohne nachfolgende Endotoxininjektion, so steigen Cholesterin, veresterte Fettsäuren und freie Fettsäuren auch an (55). Die dabei auftretenden Gerinnungsveränderungen entsprechen dem Bild einer typischen Verbrauchsreaktion, die aber nur in einigen Fällen auftritt. Eine Leukopenie, wie sie nach Endotoxin auftritt, ist nicht zu beobachten. Die " essentiellen " Phospholipide haben keinen Einfluß im Sinne einer Abnahme auf die Hyperlipämie in der Schwangerschaft (55), die nach PEZOLD (122) eine Transporthyperlipämie ist. EPL scheint auch einen direkten Effekt auf das Blutgerinnungssystem zu haben. Beim Menschen sollen die " essentiellen " Phospholipide als Emulgatoren und Lösungsvermittler durch ihren hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren die gerinnungsakzelerierende Funktion der Fette bei oraler und intravenöser Fettbelastung weitgehend ausschalten (81). Durch Emulgierung der Chylomikronen soll die Aufnahme der Fette beschleunigt werden und sie

den Lipoproteidlipasen " zugänglicher " gemacht werden. Injektionen von 1000 mg polyensäurereichen Cholin - Phospholipiden führen beim Menschen zu einem Abfall der Gesamtlipide und der unveresterten Fettsäuren. Cholesterin und Phospholipide zeigten keine Veränderung (128). Ebenso soll das fettabhängige *sludging* während der Lipämie reduziert werden (81). Neben der Wirkung auf das Gerinnungssystem führt eine Hyperlipämie zu einer gesteigerten Plättchenadhaesivität (116), die auch durch EPL verhindert werden soll. WITTE und Mitarbeiter (177) zeigten, daß Fettinfusionen zu einem Abfall der Thrombocyten führen. An diesem Plättchenabfall scheinen vorwiegend freie Fettsäuren, Triglyceride und _pphosphatide beteiligt zu sein. Die passagere Plättchenverminderung wird von den Untersuchern als ein intravasal ablaufender gerinnungsaktiver Vorgang gewertet. Nach SCHULZ und VEDELL (148) entwickelt sich unter 10%iger Lipofundininfusion eine reaktive Thrombocytose, die in eine relative oder absolute Thrombopenie umschlägt. Infolge Fettphagocytose und Fetttransport durch die Thrombocyten, werden sie selbst unter erhöhter Aggregationsneigung zerstört. In vitro (123) findet man gleiche Ergebnisse, nämlich, daß die Klebrigkeitstendenz und eine Haftung der Plättchen an Fettpartikel selber unter Fettphagocytose der Thrombocyten zunimmt. Die Thrombocytopenie konnte so über liegen gebliebene Aggregate in der Peripherie erklärt werden. Unter Hinzufügen von 3% Albuminlösung oder 2% EPL - Lösung zu mit Lipidemulsionen versetztem plättchenreichem Plasma entwickelt sich keine Fettphagocytose und keine Anlagerung der Plättchen untereinander. Nach BÖHLE und Mitarbeitern (18) normalisiert sich eine pathologisch gesteigerte Agglutinationstendenz nach Gaben von ungesättigten Fettsäuren. Linolsäure soll nach Untersuchungen von OWREN et al. (119) über eine Hemmung des Anti - Willebrand Faktors die Plättchenadhaesivität reduzieren. Linolsäure soll dagegen nicht für den Abfall der Plättchenadhaesivität verantwortlich sein. Dagegen führen EPL - Injektionen bei schwangeren Ratten zu einem beträchtlichen Abfall der Thrombocytenzahl. Ein direkter Effekt des EPL auf das Gerinnungssystem der schwangeren Ratte ist

wahrscheinlich. In vitro Untersuchungen zeigen, daß durch EPL im Ansatz die Gerinnungszeiten verlängert werden. Ebenso kommt es zu einer Verschmälerung der maximalen Amplitude im Thrombelastogramm. Dieser Effekt tritt schon bei den entsprechenden injizierten Konzentrationen auf. Dabei ist jedoch zu bedenken, ob nach Injektion von EPL die tatsächlich im intravasalen Raum vorhandene Menge ausreicht, eine wirksame Beeinflussung hervorzurufen. Denkbar wäre es, daß infolge der hohen Viskosität des Präparates eine Störung der Mikrozirkulation mit einem Plättchenabfall in Verbindung mit dem erfolgenden Anstieg der freien Fettsäuren, des Cholesterins und der veresterten Fettsäuren und der Aktivierung des adrenergischen Systems mit seiner Wirkung auf die Gefäße eine intravasale Gerinnung in Gang gesetzt wird. In diesem komplexen Mechanismus mag die direkte Wirkung der "essentiellen" Phospholipide auf das Gerinnungssystem die Hauptrolle spielen. Verabreichung von EPL führt beim nicht schwangeren Kaninchen nicht zu einer Verbrauchsreaktion, eine minimale Aktivierung des Gerinnungssystems konnten MÜLLER - BERGHAUS et al. (108) feststellen. So ist es möglich, daß die "essentiellen" Phospholipide in der Schwangerschaft, in der ja schon eine erhöhte Gerinnungsneigung feststellbar ist, das Gerinnungssystem zusätzlich leicht aktivieren, so daß im Rahmen einer Hyperkoagulabilitätsphase sich eine Verbrauchsreaktion entwickelt. Ein Nachweis von Fibrin ist aber erst kurz 2 Stunden nach der zweiten EPL Injektion möglich. Tiere - außer einem Tier - die vorher getötet wurden, zeigten zwar Gerinnungsveränderungen, aber Fibrin konnte in den Glomerulumkapillaren noch nicht nachgewiesen werden.

In der "essentiellen" Phospholipidlösung sind Vitamin E und Vitamin B₆ enthalten. Vorbehandlung von EPL ohne Vitaminzusatz (EPL pur) mit nachfolgender Endotoxininjektion zeigte, daß alle so behandelten Tiere ein SSP entwickelten, wobei die Gerinnungsveränderungen noch stärker ausgeprägt waren als bei den Tieren, die EPL mit Vitaminzusatz erhielten. Vitamin E und Vitamin B₆ müssen also einen Effekt haben, der diese stärkeren Veränderungen verhindert. Pure EPL Lösung hat eine geringere Vis-

kosität als EPL Lösung mit Vitaminzusatz. Am Ende der Injektion mit purer EPL Lösung zeigten die Tiere manchmal beträchtliche Atemstörungen, die die Tiere, die mit EPL mit Vitaminzusatz behandelt wurden, nicht aufwiesen. Auch in der Zwischenzeit zwischen den beiden Injektionen machten die Tiere einen kranken Eindruck. Die Konzentration des Vitamins E, welches vorwiegend an die beta - Lipoproteide gebunden ist (118), ist in der Schwangerschaft erhöht (30). In seiner Wirkung als Antioxydant schützt es ungesättigte Fettsäuren vor Oxydation zu Peroxiden (175, 182). Es ist möglich, daß durch Fehlen des Vitamins E in der Lösung im Organismus ein relativer Vitamin E Mangel entsteht, so daß sich toxische Peroxide entwickeln. Diese Peroxide können offenbar den Zerfall der Erythrocytenmembran hervorrufen (182), welches nach Vitamin E Gaben nicht möglich ist. Die Hämolyserate gegenüber hämolysierenden Einflüssen wird so durch Vitamin E verhindert (49,167). Der Schutzeffekt des Vitamins E beruht wahrscheinlich auf einer festen Bindung zu den Bauelementen der Membran (64). Zufuhr von Linolsäure führt zu einem erhöhten Vitamin E Bedarf. WEBER et al. schätzen den Mehrbedarf bei der Ratte auf ca. 0,5 mg dl - alpha - Tocopherolazetat pro g Linolsäure (171). Füttert man nun Tiere mit Vitamin E armer Diät, die reich an oxydierten Kabeljau - Leberöl ist, die ganze Schwangerschaft hindurch, so entwickeln die Tiere am Termin eine typische Sanarelli - Schwartzman-Reaktion, die sich durch Gaben von Vitamin E verhindern läßt. Nach KAUNITZ et.al. (59) ist die Entwicklung des SSP verbunden mit veränderter Zellpermeabilität, Leberserstörung, gestörter Fettmobilisation und Lipogenese. Der Vitamin E Effekt ist wahrscheinlich in der antioxydativen Wirkung zu suchen, da andere Antioxydantien den gleichen Effekt zeigen (93).

In unseren Versuchen ergab sich, daß Injektion von Vitamin E vor Endotoxingabe die Häufigkeit in der Entwicklung eines SSP signifikant reduziert. Die Veränderungen im Blutgerinnungssystem sind nicht so ausgeprägt wie bei den Tieren, die vor der Endotoxininjektion kein Vitamin E erhielten.

Dieser Vitamin E Effekt ist nicht klar. Vitamin E soll die nach

Histamin erhöhte Kapillargerpermeabilität senken (58), Dadurch könnte ein vermehrter Austritt von Flüssigkeit aus den Kapillaren unterbunden werden, so daß es nicht zu einer Störung der Mikrozirkulation mit Blood sludging und Zerfall von Thrombocyten kommt, welches zu einer erhöhten Gerinnungsneigung führt. Neben der Wirkung des Antioxydans und einer membranstabilisierenden Fähigkeit soll Vitamin E noch einen direkten Effekt auf die Blutgerinnung haben, der in vitro und vivo nachweisbar ist (40,92,69,165,166). Dieser antithrombotische Effekt soll verbunden sein mit einer Aktivierung der fibrinolytischen Aktivität (165, 166). TOMODA (166) injizierte Kaninchen 300 mg Vitamin E i.m. 9 Tage lang. Er fand eine Verlängerung der Rekalkifizierungszeit, der Blutgerinnungszeit und der Thrombinzeit, verbunden mit einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität.

Unsere in vitro Untersuchungen mit Vitamin E zeigten, daß ein direkter Effekt auf die Gerinnung und Fibrinolyse in den verwandten Dosen nicht nachweisbar ist. In einer Menge von 5 - 10 mg Vitamin E/ml Plasma dagegen kommt es zu einer allmählichen Verschmälerung der maximalen Amplitude im Thrombelastogramm. Das graphische Bild ähnelt einer induzierten Fibrinolyse. Nach KAY und BALLA (60) hat Vitamin E einen antithromboplastischen Effekt. 100 γ alpha - Tocopherol wurden mit 0,2 ml Thromboplastinlösung (aus Gehirn- und Lungengewebe) 60 min lang bei 37,5° F inkubiert. Eine intravenöse Injektion bei Mäusen ohne Vitamin E führt zu Krämpfen, komaartigen Zuständen und Ataxie. Eine intravenöse Injektion dieser Lösung mit Vitamin E Zusatz verhinderte den Effekt. Fügt man Fibrinogen (50 mg) zu der Vitamin E haltigen Lösung hinzu, so kann die Reaktion bei den Mäusen nicht verhindert werden. Da bei den mit Vitamin E behandelten schwangeren Ratten der Triglyceridgehalt im Serum erhöht und der Spiegel der freien Fettsäuren erniedrigt war, ist es möglich, daß die Resynthese von freien Fettsäuren und Glycerin zu Triglyceride bei diesen Tieren weniger gestört war (55). Die gerinnungsfördernde Wirkung der freien Fettsäuren könnte so vermindert worden sein.

Unter Vitamin B₆ Behandlung zeigte sich ebenfalls eine Reduktion des Auftretens eines SSP. Während sich bei den Kontrolltieren in 60% der Fälle ein SSP entwickelte, zeigten unter Vitamin B₆ Behandlung nur 30% der Tiere ein SSP. Dieser Unterschied ist bei dem angewandten Zahlenmaterial nicht signifikant.

In einer Dosierung von 8 mg/kg hat Vitamin B₆ beim Kaninchen einen cholesterinsenkenden Effekt (43). Eine antikoagulierende Wirkung (10 mg/cm³ menschliches Blut) in vitro wies MANDEL (87) nach. YAMADA et al. (179) zeigten, daß Vitamin B₆ in hohen Dosen eine hemmende Wirkung auf die Blutgerinnung in vitro und in vivo und in geringen Dosen eine aktivierende Wirkung auf das Fibrinolytische System hat. Bei den in vitro Untersuchungen konnte in den injizierten Dosen keine Wirkung auf das Blutgerinnungssystem festgestellt werden. Eine fibrinolytische Aktivität, die fähig wäre, abgalagertes Thrombin wieder aufzulösen, konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

5 Zusammenfassung

Im Verlaufe der Schwangerschaft entwickeln sich signifikante Veränderungen in der Aktivität der Faktoren II und V, der Fibrinogenkonzentration und der maximalen Amplitude des Thrombelastogramms. Im Ablauf des Sanarelli-Schwartzman-Phänomens, welches durch eine Endotoxininjektion von $400\mu\text{g}$ ausgelöst wird, zeigen sich die typischen Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie bei den Tieren, in deren Glomerulumkapillaren Fibrin nachgewiesen wurde. Dabei lassen sich die Gerinnungsveränderungen in drei Gruppen einteilen, je nachdem, ob starke, mittlere oder schwache Veränderungen im Blutgerinnungssystem nachweisbar waren. Die Gerinnungsveränderungen bei den Tieren, bei denen keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren vorhanden sind, sind nur schwach ausgeprägt. Applikationen von "essentiellen" Phospholipiden (EPL) 7 1/2 und 1 1/2 Stunden vor der Endotoxininjektion können das SSP der schwangeren Ratte nicht verhindern. EPL Verabreichung im gleichen Zeitabstand aber ohne Endotoxininjektion in einer Dosierung von 6 ml/kg führt 2 - 4 Stunden nach der zweiten Injektion in einigen Fällen zu einem typischen SSP mit entsprechenden Gerinnungsveränderungen, während bis 1 1/2 Stunden nach der letzten Injektion ein SSP nur bei einem Tier auftrat. Leichte Gerinnungsveränderungen sind zu diesem Zeitpunkt schon vorhanden. Die in der Schwangerschaft auftretenden Gerinnungs- und Lipidveränderungen und deren Wirkung auf das Gerinnungssystem selbst werden diskutiert. Es wird versucht, das Versagen der "essentiellen" Phospholipide (EPL), das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen zu verhindern, zu erklären. Zweimalige Applikation von Vitamin E in einer Dosierung von $1,5\text{ mg/kg}$ vor Endotoxininjektion reduziert signifikant das Auftreten eines SSP. Applikation von Vitamin B₆ in einer Dosierung von 3 mg/kg vermindert ebenfalls das Auftreten eines SSP. Die möglicherweise auftretenden Wirkungsmechanismen werden erörtert. Dabei ist wahrscheinlich, daß die injizierten Vitaminmengen keine direkte Wirkung auf das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System haben.

6 Anhang: Einzelwerte der Gerinnungsuntersuchungen

Tab. 19	-	22	Gruppe A
Tab. 23	-	28	Gruppe B
Tab. 29	-	32	Gruppe C
Tab. 33	-	35	Gruppe D
Tab. 36			Gruppe E

Erklärungen der Abkürzungen:

F II, F V	=	Faktor II, Faktor V
Fbgen	=	Fibrinogen
PTT	=	partielle Thromboplastinzeit
Thzeit	=	Thrombinzeit
R-Zeit	=	Reaktionszeit
K-Zeit	=	Thrombusbildungszeit
max. A.	=	maximale Amplitude
N (+)	=	Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren (SSP pos.)
N (ø)	=	keine Fibrinthromben in den Glomerulumkapillaren (SSP neg.)
L (+)	=	Fibrinthromben oder Blutungen in der Leber
L (ø)	=	keine Fibrinthromben oder Blutungen in der Leber
1	7,5	Stunden vor Endotoxininjektion
2	0	Stunden vor Endotoxininjektion
3	4	Stunden nach Endotoxininjektion

No.	Thrombozyten $\times 10^3/\text{mm}^3$	Leukozyten $/\text{mm}^3$	F II %	F V %	Pbgen mg%	PTT sec.	Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. mm
1	860	5000	95	115	425	23	24	4	2	58
2	830	5800	100	100	445	23	24	4	1,5	65
3	880	6600	125	100	640	24	27	4	1,5	66
4	800	8700	100	100	310	24	24	2,5	1,5	65
5	780	7100	125	90	410	23	22	2,5	1,5	69
6	730	4500	105	105	300	23	27	1	1	62
7	810	6900	110	100	448	23	23	2,5	1	66
8	820	4700	115	120	578	20	23,5	2,5	1	63
9	720	7500	125	100	442	24,5	24	2,5	1	63
10	730	6000	100	115	410	24,5	24	2,5	1,5	65
11	640	5300	100	100	516	23	24,5	2,5	1,2	66
12	750	4500	95	100	400	23	27	2,5	1,5	67
Mittelwert	779	6050	107	103	443	23,2	24,5	2,75	1,35	64

Tab. 19: Gruppe A₁ (12 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von nicht schwangeren Ratten

No.	Thrombocyten $\times 10^3/\text{mm}^3$	Leukocyten $/\text{mm}^3$	F II %	F V %	Fbgcn mg%	PTT sec.	Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. mm
13	860	6000	168	180	600	19,5	20,5	5	2	69
14	680	5300	168	175	823	26	26	4	1,5	72
15	870	11000	130	135	564	23	25	2,5	1	70
16	850	6400	138	170	690	22	24	2	1	70
17	960	9800	168	172	560	24	22	2	1	73
18	900	5000	168	200	558	25	22	5,5	1,5	72
19	900	6500	140	200	650	23,5	21,5	2,5	1	73
20	920	5000	130	230	656	23	22	2,5	1	73
21	884	5000	140	170	581	23	23	5	3	70
22	900	4800	145	200	546	23	23,5	2	1	70
23	920	5100	160	230	522	20	21,5	3	2	69
24	910	3000	150	135	507	24	22	2,5	1	69
Mittelwert	896	6075	150	183	604	23	22,7	3,2	1,4	70

Tab. 20: Gruppe A₁ (12 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von schwangeren Ratten

No.	Thrombocyten $\times 10^3/\text{mm}^3$	Leukocyten $/\text{mm}^3$	F II %	F V %	Fbgen mg%	PTT sec.	Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. mm	N	L
25	144	2700	25	30	110		2 min.				+	$\emptyset$
26	326	3000	100	90	200	43,5	41,8	4,5	3,5	50	+	+
27	285	3160	90	80	312	34,5	35	4	2,5	53	+	$\emptyset$
28	304	3000	40	38	225	41	43,0	5,5	4,5	45	+	$\emptyset$
29	110	1800	35	20	37	56,8	2 min.	4,5	57	23	+	$\emptyset$
30	65	2400	38	10	20		2 min.	∞	∞	1,0	+	+
31	305	1200	36	30	112	45	2 min.	6,5	9	32	+	$\emptyset$
Mittelwert	219	2465	52	42,5	145	44,4				34		
32	Tod	9 - 16 Stunden nach Endotoxininjektion									+	+
33	Tod	2 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion									+	+
34	Tod	4 Stunden nach Endotoxininjektion									+	+
35	Tod	3 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion									+	+

Tab. 21: Gruppe A₂ (11 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. Tieren

No.	Thrombocyten $\times 10^3/\text{mm}^3$	Leukozyten $/\text{mm}^3$	F II %	F V %	Fbggen mg%	PTT sec.	Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. mm	N	L
36	690	2600	128	125	506	31,5	25,5	5	2,5	57	Ø	Ø
37	570	2500	128	125	700	31	28,1	4,5	2,5	62	Ø	Ø
38	571	1600	100	120	350	29,5	25	3,5	1,5	65	Ø	Ø
39	878	2100	95	115	510	28,6	23	4	1,5	65	Ø	Ø
40	851	1700	98	100	580	26,4	22,2	2	1,5	65	Ø	Ø
41	570	350	95	95	180	27	25,2	4,5	2	57	Ø	Ø
42	742	1950	100	100	770	21	24,5	2,5	1	65	Ø	Ø
43	420	2500	113	115	437	23,2	27,4	3,5	2	56	Ø	Ø
Mittelwert	661	2300	107	111,9	504	27,3	25,1	3,7	1,8	61,5		
44 - 47	Überlebenszeit 24 Stunden nach Endotoxininjektion											Ø
												Ø

Tab. 22: Gruppe A₂ (12 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP neg. Tieren

No.	Thrombocyten			Leukoocyten			F V %	Fbgen mg%	PVP sec.	Thszeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. mm	N	L
	$\times 10^3/\text{mm}^3$			/mm ³											
	1	2	3	1	2	3									
48	860	850	690	9300	9100	2600	115	506	31,5	25,5	5	2,5	57	Ø	Ø
49	810	860	614	10000	9500	2200	100	450	25	22	5	2,5	60	Ø	Ø
50	880	890	570	9700	9300	1700	95	312	17	21,1	3,5	2,5	54	Ø	Ø
51	980	970	680	9800	9100	2500	105	450	24,2	24,5	2,5	2,5	56	Ø	Ø
52	950	850	550	5000	9200	2300	135	325	23	17,8	2,5	3	56	Ø	Ø
53	920	900	520	12700	10500	1200	120		21	22	4	2	55	Ø	Ø
54	840	900	760	7200	6500	1400	140	640	21,6	22,4	3	2	70	Ø	Ø
55	960	970	680	8500	7400	1000	180	610	21	24	4,5	1,5	68	Ø	Ø
56	850	880	670	6500	9200	1100	170	620	22,5	23	4,5	1,5	70	Ø	Ø
57	800	800	600	8400	8100	2000	80	355	23,5	22	5	2	60	Ø	Ø
58	920	930	500	8800	9000	1800	80	362	22	20	5	2,5	57	Ø	Ø
59	880	890	540	10500	9800	2700	95	480	23	23,5	7	3,5	54	Ø	+
60	840	870	600	11800	10000	1800	135	445	25	24	5,5	2,5	62	Ø	Ø
61	1000	980	560	9500	7000	2800	170	520	23,5	24,6	5,5	2,5	63	Ø	Ø
62	910	1000	540	11600	8400	3000	180	402	24	22,2	4,5	2	64	Ø	Ø
63	1000	1040	770	8000	8500	1800	180	750	21	22,5	4,5	2	61	Ø	Ø
64	960	900	640	7500	8000	2900	175	495	21	24,5	3,5	1,5	67	Ø	Ø
65	820	800	780	10000	8000	1600	165	362	21	22,7	4,5	1,5	67	Ø	Ø
66	900	910	610	9000	8800	1500	140	510	22,5	22,8	4,5	2	63	Ø	Ø

No.	Thromboeyten			Leukoeyten			F V	Fügen mg%	PPT sec.	Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. mm	N	L
	1	2	3	1	2	3									
67	920	930	660	15000	13000	2300	100	396	26,5	21	4,5	2,5	56	Ø	Ø
68	1000	840	580	9800	9000	1200	130	362	23	26,5	5	2	56	Ø	Ø
69	820	830	610	5000	6000	1000	70	610	24	25	4,5	3	56	Ø	Ø
70	930	910	530	7800	8100	1900	160	665	23,8	23	4	2	56	Ø	Ø
Mittel-															
wert	903	900	619	9191	8760	1926	131,3	483	23,0	22,9	4,5	2,3	60		

Tab. 23 (Gruppe B₁ (23 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP neg. Tieren

No.	Thromboeyten			Leukoeyten			F V	Fbgen	PMT	Thzeit	R-Zeit		K-Zeit max.	A. N	L					
	$\times 10^3/\text{mm}^3$			/mm ³							%	mg%				sec.	sec.	min.	min.	mm
	1	2	3	1	2	3														
71	900	880	257	9000	8700	2600	60			24	4	3	51	+	+					
72	946	920	457	10800	10000	5150	100	460	25	28	5	3	55	+	ø					
73	890	900	220	10500	9500	2400	25	70			15	∞	5	+	+					
74	875	860	384	9400	9800	1800	35	190	35,6	38,6	5,5	7	40	+	ø					
75	1000	900	991	6000	7500	2000	15		99,5	2 min.	15	∞	9	+	+					
76	1000	970	118	10200	9800	2200	5	50		2 min.	11	∞	16	+	+					
77	800	850	130	12400	11000	1800	18	162	40	45	5,5	11	33	+	+					
78	920	910	114	7900	8400	1550	25	200	31	35,2	5	25	25	+	+					
79	900	880	100	9500	9300	3400	5	50	108	2 min.	∞	∞	2	+	+					
80	860	880	120	10000	9500	2200	17	50	60	2 min.	15	∞	9	+	+					
81	1000	900	120	9000	10500	3800	5				∞	∞	1	+	+					
82	800	850	350	8500	8200	1200	105	390	24	26	4,5	2	58	+	+					
Mittelwert	907	891	205	9433	9350	2508	34,5	180	52,9				25,3							

83 - 87 Tod 3 = 4 Stunden nach Endotoxininjektion

Tab. 24: Gruppe B₁ (17 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. Tieren

No.	Thromboeyten			Leukocyten			F V	Fbggen	PTT	Thzeit	R-Zeit	K-Zeit	max. A.	N	L
	$\times 10^3/\text{mm}^3$			/mm ³											
	1	2	3	1	2	3									
88	900	760	386	8700	10700	2800	15	20	25,5	97	5,5	8,5	44	+	Ø
89	900	840	300	10000	9000	1100					5	10	40	+	Ø
90	1000	880	330	7000	6500	1500	70	362	33	28	5,5	4,5	47	+	Ø
91	840	810	350	5300	5500	1000	65	230	22,4	33,8	5,5	4	48	+	Ø
92	890	520	220	12500	13500	2300	42	300	34	45	7	12	35	+	Ø
93	810	860	270	9600	7500	1500	33	175	30,5	43	7	10	34	+	+
94	820	800	290	7500	8200	1900	39	487	31	61	6	7	42	+	Ø

Mittelwert 880 781 306 8657 8700 2371 44,8 262 29,4 51,3 5,9 8 42

95	806	740	536	6500	10000	3100	100	362	22	15,5	2	2	55	Ø	Ø
96	840	420	440	6000	7000	2000	95	420	22,2	21,8	3	3,5	47	Ø	Ø
97	1060	940	610	15000	10400	1000	65	450	23	24	4,5	2	65	Ø	Ø
98	980	760	680	4000	7600	1000	180	500	24	23,5	4	2	65	Ø	Ø
99	1200	800	620	7200	8300	3000	130	560	24	21,7	5	2	60	Ø	Ø
100	960	720	520	8500	7500	1500	75	396	24,8	25	4,5	2,5	57	Ø	Ø
101	800	700	560	10200	8200	1700	140	560	24,5	23,8	3,5	1,5	67	Ø	Ø
102	820	800	430	8000	7200	2200	115	500	26	24,5	5,5	2,5	60	Ø	Ø
103	860	760	450	13500	10000	1600	180	480	22	26,5	5	2,5	57	Ø	Ø

Mittelwert 925 737 538 8766 8466 1900 108 496 22,9 23,6 4,7 2,3 59

Tab. 25: Gruppe B₂ (16 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSF pos. und SSF neg. Tieren, Vorbehandlung 3 ml BPL/kg Körpergewicht

No.	Thrombocyten			Leukoeyten			F V	Fbgen	PTT	Thsezt	R-Zeit		K-Zeit	max. A.	N	L
	$\times 10^3/\text{mm}^3$			/mm ³							%	mg%				
	1	2	3	1	2	3										
52	950	850	550	5000	9200	2300	135	325	23	17,8	2,5	3	56	$\emptyset$	$\emptyset$	
53	920	9900	520	12700	10500	1200	120		21	22	4	2	55	$\emptyset$	$\emptyset$	
54	840	900	760	7200	6500	1400	140	640	21,6	22,4	3	2	70	$\emptyset$	$\emptyset$	
55	960	970	680	8500	7400	1000	180	610	21	24	4,5	1,5	68	$\emptyset$	$\emptyset$	
56	850	880	670	6500	9200	1100	170	620	22,5	23	4,5	1,5	70	$\emptyset$	$\emptyset$	
57	800	800	600	8400	8100	2000	80	355	23,5	22	5	2	60	$\emptyset$	$\emptyset$	
58	920	930	500	8800	9000	1800	80	362	22	20	5	2,5	57	$\emptyset$	$\emptyset$	
59	880	890	540	10500	9800	2700	95	480	23	23,5	7	3,5	54	$\emptyset$	+	
60	840	870	600	11800	10000	1800	135	445	25	24	5,5	2,5	62	$\emptyset$	$\emptyset$	
61	1000	980	560	9500	7000	2800	170	520	23,5	24,6	5,5	2,5	63	$\emptyset$	$\emptyset$	
62	940	1000	540	11600	8400	3000	180	402	24	22,2	4,5	2	64	$\emptyset$	$\emptyset$	
63	1000	1040	770	8000	8500	1800	180	750	21	22,5	4,5	2	61	$\emptyset$	$\emptyset$	
64	960	900	640	7500	8000	2300	175	495	21	24,5	3,5	1,5	67	$\emptyset$	$\emptyset$	
65	820	800	780	10000	8000	1600	165	362	21	22,7	4,5	1,5	67	$\emptyset$	$\emptyset$	
66	900	910	610	9000	8800	1500	140	510	22,5	22,9	4,5	2	63	$\emptyset$	$\emptyset$	
67	920	930	660	15000	13000	2300	100	396	26,5	21	4,5	2,5	56	$\emptyset$	$\emptyset$	
68	1000	840	580	9800	9000	2300	130	362	23	26,5	5	2	56	$\emptyset$	$\emptyset$	
69	820	830	610	5000	6000	1000	70	610	24	25	4,5	3	56	$\emptyset$	$\emptyset$	
70	930	910	530	7600	8100	1900	160	665	23,8	23	4	2	56	$\emptyset$	$\emptyset$	
Mittelwert	907	901	615	9084	8647	1778	137,1	494	22,8	22,8	4,5	2,1	61,1			

No.	Thromboeyten			Leukocyten			F V	Fbgen	PTT sec.	Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. A. mm	M	L
	$\times 10^3/\text{mm}^3$			/mm ³											
	1	2	3	1	2	3									
81	1000	900	120	9000	10500	3800	5				∞	∞	1	+	+
82	800	850	350	8500	8200	1200	105	390	24	26	4,5	2	58	+	+

84,85 Tod 3 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion

+ +

Tab 26 (23 : Gruppe B₂ (23 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren , Kontrollgruppe

No.	Thromboocyten			Leukoocyten			FvV %	Fögen mg%	Thzeit		PPT sec.	R-Zeit		max.A. mm	N	L
	$\times 10^3/\text{mm}^3$			/mm ³					sec.	min.		min.	mm			
	1	2	3	1	2	3										
72	946	920	457	10800	10000	5150	100	460	28	25	5	3	55	55	+	ø
73	890	900	220	10500	9500	2400	25	70			15	∞	5	5	+	+
74	875	860	384	9400	9800	1800	35	190	38,6	35,6	5,5	7	40	40	+	ø
75	1080	900	91	6000	7500	2000	15		2 min.	99,5	15	∞	9	9	+	+
76	1000	970	118	10200	9800	2200	5	50	2 min.		11	∞	16	16	+	+
77	800	850	130	12400	11000	1800	18	162	45	40	5,5	11	33	33	+	+
78	920	910	114	7900	8400	1550	25	200	35,2	31	5	25	25	25	+	+
Mittelwert	901	901	216	9600	9442	2414	31,8	188		46,2	8,7		26			
84	Tod 3 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion															
53	920	900	520	12700	9000	1200	120		22	21	4	2	55	55	ø	ø
54	840	900	760	7200	6500	1400	140	640	22,4	21,6	4,5	1,5	70	70	ø	ø
55	960	976	686	8500	7400	1000	180	610	24	21	4,5	1,5	68	68	ø	ø
56	850	880	670	6500	9200	1100	170	620	23	22,5	4,5	1,5	68	68	ø	ø
61	1000	980	560	9500	7000	2800	170	520	24,6	23,5	5,5	2,5	63	63	ø	ø
62	940	1000	540	11600	8400	3000	180	402	22,2	24	4,5	2	64	64	ø	ø
Mittelwert	901	939	622	9333	7916	1750	160	558	23,0	22,3	4,6	1,8	64	64		

Tab. 27 : Gruppe B₃ (14 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren, Kontrollgruppe

Nr.	Thrombozyten			Leukozyten			P V	Fibrogen mg%	PTT sec.	Thzeit sec.	R-Zeit min.	K-Zeit min.	max. A. A.	N L
	1	2	3	1	2	3								
	$\times 10^3 / \text{mm}^3$			/ mm^3			%							
104	900	782	792	9000	4800	1800	110	530	24,5	25	2,5	1	67	Ø Ø
105	930	900	484	10350	14000	3400	100	436	28,8	25	3	1,5	54	Ø Ø
106	960	745	442	8500	8500	1200	120	710	26	24,2	4	2,5	61	Ø Ø
107	950	1060	680	4500	3600	1100	115	375	20	23	5	2	60	Ø Ø
108	900	880	800	11300	7700	1300	100	350	20	25	4	1,5	62	Ø Ø
109	900	920	600	13200	6500	1500	180	436	15	19	2,5	1,5	73	Ø Ø
110	890	900	660	6500	7800	2100	150	396	20	22,2	3	2	62	Ø Ø
111	1000	880	540	9600	9000	2100	180	500	22		5,5	2	66	Ø Ø
Mittelwert	928	883	624	9118	7737	1675	131,8	466	22	23,5	3,7	1,8	63	
112	910	990	160	9500	7800	2500	40				25	∞	4	+
113	834	719	382	7000	8800	2000	130	662	16	19	2,5	2	53	+
114	900	910	170	5000	6800	1200	55	194		33	4	6	38	+
115	980	860	470	8000	7900	1000	135	295	21	23,6			58	+
Mittelwert	906	869	295	7375	7825	1812	190	383					38	
116	Tod. 3 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion													

Tab. 28 : Gruppe B₃ (13 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren, Vorbehand-
lung mit 0,75 mg Vitamin E/kg Körpergewicht

No.	Thrombocyten			Leukocyten			FII	F V	PPT	Thzeit	Fbgen	R-Zeit		K-Zeit max. A. N I		
	x 10 ³ /mm ³			/mm ³								%	%	sec.	sec.	min.
	1	2	3	1	2	3						mg%	min.	min.	mm	
117	940	950	70	6800	12200	1500				kein Blut						++
118	920	760	120	6600	10000	2600	50	25	61	2 min.		67	9,5		13	++
119	880	780	50	10000	11000	1200	38	30				25	13		6	++
120	870	820	250	8500	6200	1100	100	90	24	32,5		369	4	3,5	47	+Ø
121	820	780	280	14000	10400	1000	130	115	26	27		300	4	2	52	+Ø
122	830	900	300	12000	11000	1500	100	115		27		387	4,5	2,5	60	+Ø
123	890	850	44	11500	13000	2000						9			7	++
124	920	880	100	14000	12000	3500	40	19	51,5	2 min.		120	6		21	++
125	880	840	32	13500	12200	2000	25	5	80			20	20		3	++
126	886	810	300	7500	9000	1000	95	70	21	42,5		568	2,5	3	51	+Ø
127	900	880		13000	12000					kein Blut					51	++
128	920	960	200	7700	8000	1100	40	25	38			130	5,5	20	34	++
129	920	900	500	5580	6000	1200	95	68	27	39		606	2,5	2	50	+Ø
Mittelwert	888	854	187	10046	10230	1641	71,3	56,2	41			259	7,3		31	
130 - 151 Tod 3 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion																
152	880	830	430	16000	18000	1200	130	120	22	22		515	3	1,5	63	ØØ
153	820	800	400	9200	9000	1000	130	125	22,4	25		550	4	2	60	ØØ
154	880	890	540	11000	14000	1500	100	120	22	31		668	2,5	1,5	68	ØØ
Mittelwert	833	840	456	12066	13666	1233	120	121	22,1	26		577	3,2	1,6	65	

Tab. 29 : Gruppe C₁ (38 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren, Kontrollgruppe

Tab. 29 : Gruppe C₁ (38 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren, Kontrollgruppe

No.	Thromboocyten			Leukoocyten			F II		F V		Thzeit		PTT		Pbgen		R-Zeit		K-Zeit		max. A. N
	$\times 10^3 / \text{mm}^3$			/mm ³			%	%	sec.	sec.	sec.	sec.	sec.	sec.	sec.	sec.	min.	min.	min.	min.	
	1	2	3	1	2	3															
155	930	530	490	5300	12100	4800	120	35	2	min.	76	150	9	2,5	38	+					
156	940	630	464	8300	7000	1200	130	53	45	36	350	5,5	4,5	53	+						
157	930	550	322	8400	10000	1400	115	45	33	30,5	310	4,5	4,5	50	+						
158	800	500	270	10500	11600	1500	115	35				4	3,5	52	+						
159	830	520	42	12000	10000	2000	70	18			220	6	16	25	+						
160	900	520	350	16000	15000	1500	45	12			160	12	8	34	+						
161	920	400	450	8000	8500	1200	95	40			420	6	2,5	63	+						
162	906	490	276	13500	14000	3200	55	35	37	33	315	3,5	3	53	+						
163	900	520	422	15400	10000	1600	130	40	42,5	26,5	325	1,5	2	59	+						
164	900	470	450	7000	8000	3000	80	20	2	min.	65	120	9	8,5	35	+					
165	920	570	540	9500	10000	1300	75	38	38	26	636	4,5	3	53	+						
166	900	555	60	9500	15000	2000	100	22	2	min.	43	128	7	∞	14	+					
167	870	530	140	9000	12000	2200	95	18	2	min.	57	56	8,5	5	+						
Mittelwert	895	521	328	10030	11015	2069	94	30		43	265	6		41							
168	800	600	520	14500	10000	2500	130	135	22	25	195	2,5	1,5	66	+						
169	820	600	524	9400	7000	1700	145	160	20,8	21	615	2	1,5	65	+						
170	800	650	680	9500	10800	2200	130	75	29	27,4	315	3,5	1,5	65	+						
Mittelwert	806	616	574	11133	11666	2133	135	123	23,9	24,9	375	2,6	1,5	65,6							

Tab. 30: Gruppe C₂ (16 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren, Vorbehandlung mit 6 ml EPI/kg Körpergewicht

No.	Thromboeyten			Leukoeyten			F II		F V		PTT	Thzeit	Pbgen	R-Zeit		K-Zeit	max.A. M L	
	x 10 ³ /mm ³			/mm ³			%		%					sec.	mg%			min.
	1	2	3	1	2	3					sec.							
171	880	890	320	8200	9000	1900	60		50		29	30	495	7	7,5		38	+
172	910	880	280	9200	8800	2100	55		40		29	31	361	6	9		38	+
173	850	870	310	8700	9200	1800	75		65		28	32	299	6	5		43	+
Mittelwert *	882	873	274	9083	9557	1810	62,8		50,3		31,7		353	6,5			37	+
174,175	Tod 3 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion																	
176	870	860	480	9100	8400	1700	120		110		23	24	540	3	1,5		57	ø
177	900	890	560	8500	8200	1800	115		95		24	22	690	3,5	2		59	ø
178	910	920	510	8900	9000	2000	125		120		22,5	25	580	3	2,5		55	ø
179	920	900	530	8100	8500	1600	130		115		22	23,5	560	3	2		58	ø
Mittelwert *	886	882	507	9313	9453	1666	122		112		22,7	24,1	589	3,2	1,9		59	

* Der Mittelwert ergibt sich aus den Einzelbefunden der SSP pos. (bzw. SSP neg.) Tiere der Gruppe C₁ und den Einzelbefunden der 3 SSP pos. bzw. der 4 SSP neg. Tiere.

Tab. 31: Gruppe C₃ (47 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren, Kontrollgruppe (38 Tiere der Gruppe C₁ - siehe Tab. 29 - und 9 Tiere)

No.	Thromboocyten			Leukoocyten			F II	F V	Thzeit	PTT	Fbgen	R-Zeit	K-Zeit	max. A.	N	L
	$\times 10^3/\text{mm}^3$			$/\text{mm}^3$												
	1	2	3	1	2	3										
196	740	720	340	11000	11500	1300	145	115	23,5	23,5	500	4	1,5	59	$\emptyset$	$\emptyset$
197	850	640	500	7600	10000	1000	145	135	21,5	22	640	4	1,5	60	$\emptyset$	$\emptyset$
198	890	830	500	11000	11500	1000	160	160	24	25	658	3,5	1,5	65	$\emptyset$	$\emptyset$
199	842	812	400	8000	13000	1000	140	135	28	21,5	605	1,5	1	66	$\emptyset$	$\emptyset$
200	800	890	380	7500	9000	1000	120	115	25	22	792	2	1	60	$\emptyset$	$\emptyset$
201	960	906	500	8400	9500	1000	80	100	30	20	980	2	1,5	65	$\emptyset$	$\emptyset$
202	940	860	560	8200	12500	1200	140	135	26	20	630	3	1,5	59	$\emptyset$	$\emptyset$
203	910	920	520	9200	9400	2100	130	130	24	22	586	2	2	58	$\emptyset$	$\emptyset$
204	880	900	540	8700	9000	1800	120	110	26	23	650	4	2,5	59	$\emptyset$	$\emptyset$
205	900	880	490	8100	9200	1200	120	100	27	22,5	346	3	2	56	$\emptyset$	$\emptyset$
Mittelwert	851	795	473	8770	10460	1260	130	123	25,4	22,1	638	2,9	1,6	60		

Tab. 32 : Gruppe C₃ (26 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren, Vorbehandlung mit 1,5 mg Vitamin E/kg Körpergewicht

No.	Thrombocyten			Leukoeyten			P II	F V	Fbggen	Thzeit	PTT	R-Zeit	K-Zeit	max. A.	N L
	$\times 10^3 / \text{mm}^3$			/mm ³											
	1	2	3	1	2	3	%	%	mg%	sec.	sec.	min.	min.	mm	
206	890	820	560	8700	6500	1400	150	150	692	23	21	2,5	1,0	68	$\phi \phi$
207	900	890	400	9200	9000	500	80	80	684	23	26	2,5	1,5	63	$\phi \phi$
208	800	820	420	6900	10500	3000	115	160	600	24	24	4	1,5	63	$\phi \phi$
209	900	880	400	7500	8000	800	95	100	580	24	16	4,5	1,5	65	$\phi \phi$
210	920	910	560	7300	6500	400	83	95	620	25	23,5	4	1	68	$\phi \phi$
211	900	920	500	5100	6500	800	100	120	463	27	23	3	2	60	$\phi \phi$
212	980	900	760	8000	7800	1300	110	150	672	31	23	4	1,5	61	$\phi \phi$
213	900	800	700	7500	7300	1000	118	150	591	22	22	3	2,5	58	$\phi \phi$
Mittelwert	898	867	560	6650	7761	1150	106	125	609	24,8	22,3	3,4	1,5	63	
214	850	890	90	7600	7900	1000	113	58	560	39		3,5	9	35	+
215	930	840	600	9000	9000	1200	100	100	530	22,5	22	3,5	1	69	ϕ
216	900	850	230	8000	8200	600	65	60	369	27	28	4,5	3,5	49	ϕ
217	920	870	170	85000	15000	1000	55	48	222	36	33	5,5	4,5	47	+
218	928	800	179	9100	10600	1500	75	50	274	42	35	4	9,5	41	+
219	960	900	64	8000	8500	1200	25	28	54		25		∞	9	+
220	880	870	82	6300	7000	1500	20	25	61		10		∞	9	+
221	kein Blut														+

222 - 225

Tod 3 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion

Tab. 33: Gruppe D₁ (20 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren, Kontrollgruppe

No.	Thrombozyten			Leukozyten			F II		F V	Fbgen	PTT	Thszeit		K-Zeit	max.A.	N L	
	$\times 10^3/\text{mm}^3$			$/\text{mm}^3$			%					sec.	min.				
	1	2	3	1	2	3	1	2					sec.				min.
226	800	840	100	8500	6800	1500	90	42	192			6,5	31		24	+	
227	900	800	100	8900	8500	500	35	25	156		45	45	5,5	6,5	22	+	
Mittelwert	850	820	100	8700	7650	1000	62,5	33,5	174		45	45	6	18,8	23		
228 - 230 Tod 3 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion																	
231	820	800	420	11000	10500	2500	125	130	718		21	20	3	1,5	62	$\emptyset$	
232	980	900	200	6500	8500	900	113	75	266			5	5	3,5	44	$\emptyset$	
233	900	800	430	8700	8800	1600	168	115	524		24	20	4	1,5	65	$\emptyset$	
234	880	830	500	10600	9000	1300	168	115	933		23,5	25	3	1,5	71	$\emptyset$ +	
235	800	880	420	10000	6000	800	85	150	474		24	23	4	3,5	63	$\emptyset$	
236	810	680	400	7300	7300	1000	100	130	315		23,5	25	3,5	1,5	65	$\emptyset$	
237	800	740	300	8000	8400	500	95	100	315		22	23	3	1,5	65	$\emptyset$	
238	940	800	500	6400	7300	1500	120	130	400		23	23	4	1,5	60	$\emptyset$	
239	900	880	350	9000	7000	1500	100	100	450		23	20	2	5	38	$\emptyset$	
240	880	900	450	7000	7300	1200	110	100	465		25	23	4	2,5	55	$\emptyset$	
241	950	900	550	10800	9000	1100	90	130	591		24	31	2,5	1,5	56	$\emptyset$	
242	880	850	350	7200	7500	800	120	150	471		23	30	2	2,5	52	$\emptyset$	
Mittelwert	878	830	405	8491	8050	1225	116,1	118,7	487		23,3	23,9	3,3	2,2	58		

Tab. 34: Gruppe D₂ (16 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren, Vorbehandlung mit 3 mg Vitamin B₆ / kg Körpergewicht

No.	Thromboeyten			Leukocyten			F II		F V		Fbgm		PTT		Thzeit		R-Zeit		K-Zeit		max.A.		N	L
	$\times 10^3 / \text{mm}^3$			/ mm^3			%		%		mg%		sec.		sec.		min.		min.		mm			
	1	2	3	1	2	3																		
243	880	734	172	9500	8300	800	23		22		224		50,5		35,5		7,5		19		26		+	Ø
244	840	800	50	9500	9000	2500	42		15		56		58		63		17,5		∞		6		+	++
245	950	930	210	9300	8700	2400	53		22		90						6,5		40		25		+	+
246	898	910	50	8800	14000	1000	15		5		8		66				∞		∞		3		Ø	+
247	950	810	150	9600	9000	1200	35		18		84						8		∞		13		+	+
248	890	800	220	10500	10000	1000	35		18		108						9		∞		17		+	+
249	800	920	350	8400	8500	1000	28		25		160		50				6		∞		11		Ø	+
250	900	900	200	11000	7800	1100	28		15		35		61				8		6		39		+	+
251	870	750	250	7000	8000	1200	26		20		50		56,2				7,5		22		30		+	+
252	800	800	212	6500	9000	1500	19		20		49		68		72		11		∞		3		+	+
253	860	880	200	9000	9500	1500	17		12		15		90				15		∞		7		+	+
254	840	900	180	11000	10000	2300	15		18		50						11		∞		12		+	+
255	950	800	207	8200	10000	1200	26		18		10		65,2				9		∞		16		+	+
Mittelwert	929	841	188	9100	9369	1438	27,7		17,4		69,7		62,8		56,8						16		+	+
256, 257	Tod 3 - 4 Stunden nach Endotoxininjektion																							

Tab. 35: Gruppe D₃ (16 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. Tieren, Vorbehandlung mit 6 ml KPL pur / kg Körpergewicht

Gruppe E₁

No.	Thrombocyten		Leukocyten		F II %	F V %	PMT		Thzeit sec.	Fbgen mg%	R-Zeit		K-Zeit min.	max.A. N	L
	1	2	1	2			sec.	sec.			min.	min.			
258	830	540	9500	4600	120	100	29	36,8	534	2,5	3	58	Ø	Ø	Ø
259	940	480	8300	6200	80	65	34,4	41,8	592	2,5	3	62	Ø	Ø	Ø
260	890	540	11000	6000	90	95	24	39	670	2	2	61	Ø	Ø	Ø
261	888	670	4000	4300	70	50	32	29	472	1,5	2,8	60	Ø	Ø	Ø
262	800	470	9400	5800	70	100	31	29,5	454	1,5	3,5	58	Ø	Ø	Ø
263	920	600	5000	2800	75	100	30	27,2	660	2	2,5	66	Ø	Ø	Ø
264	800	430	4500	3400	55	55	32	42	520	2,5	3	60	Ø	Ø	Ø
Mittelwert	867	533	7385	4728	80	80,7	30,1	35	557	2	2,8	60			
265	840	36	8500	5200	45	25	41	2 min.	89			7	+	Ø	Ø

Gruppe E₂

No.	Thrombozyten			Leukozyten			F II		F V		PTT		Thzeit		Fbgcn		R-Zeit		K-Zeit		max. A. M L	
	$\times 10^3 / \text{mm}^3$			/mm ³			%		%		sec.		sec.		mg%		min.		min.		mm	
	1	2	3	1	2	3																
266	900	500	340	10800	10000	4200	40	25	44	44	44	44	500	4	3,5	52	+	+	+	+	+	+
267	880	228	420	9000	10000	5000	30	20	77	77	2 min.	170	6,5	9,5	35	+	+	+	+	+	+	+
268	880	400	585	6300	18000	10500	25	15	71	71	2 min.	130	5	4	35	+	+	+	+	+	+	+

Mittelwert 887 376 448 8700 12666 6566 31 20 64 35,3 40 714 3 3 60

269	980	510	640	7500	13500	2700	50	50	35,3	40	714	3	3	60	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
270	Tod 1 Stunde nach der zweiten EPL - Injektion																					+
271	Tod 2 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion																					+
280	Tod 2 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion																					ø
281	Tod 4 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion																					ø

Tab. 36: Gruppe E (24 Tiere) Gerinnungsuntersuchungen von SSP pos. und SSP neg. Tieren nach EPL - Injektion (6 ml EPL/kg Körpergewicht).

Gruppe E₁ : Tod 1 1/2 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion
Gruppe E₂ : Tod 5 1/2 Stunden nach der zweiten EPL - Injektion

7 Literaturverzeichnis

1. Adams, C.W.M.:
A p-dimethylaminobenzaldehydnitrite method for the histochemical demonstration of tryptophan and related compounds.
J. clin. Path. 10, 56, 1957
2. Ambrus, J.L.:
The fibrinolysin system introduction.
Fed. Proc. 25, 28, 1966
3. Apitz, K.:
A study of the generalised Shwartzman phenomenon.
J. Immunol. 29, 255, 1935
4. Astrup, T.:
Blood coagulation and fibrinolysis in tissue culture and tissue repair.
Biochem. Pharmacol. Spec. Suppl. 241, 1968
5. Astrup, T., J. Henriksen, and H.C. Kwaan:
Protease content and fibrinolytic activity of human leukocytes.
Blood, 29, 134, 1967
6. Bach, W.:
Plasmafibrinogen in der Schwangerschaft, unter der Geburt, im Wochenbett und die Afibrinogenämie.
Zbl. Gynäk. 84, 1187, 1962
7. Bang, N.V., and E.E. Clifton:
The effect of alimentary hyperlipemia on thrombolysis in vivo.
Thromb. Diathes. haemorrh. 4, 149, 1960 (Stuttg.)
8. Beller, F.K.:
Pathogenese, Klinik und Therapie des septischen Schocks in der Schwangerschaft.
In: Septischer Abort und bakterieller Schock

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-
New-York 1968 S. 1

9. Beller, F.K., and H.Graeff:

Deposition of glomerular fibrin after
infusion with endotoxin.
Nature (London), 215, 295, 1967

10. Beller, F.K., P.S.Mitchell, and F.Garstein:

Fibrin deposition in the rabbit kidney
produced by protease inhibitors.
Throm. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)
17, 427, 1967

11. Benacerraf, B., and M.M. Sebestyen:

Effect of bacterial endotoxins on the
reticuloendothelial system
Fed. Proc. 16, 860. 1957

12. Bergentz, S.E., L.E. Geldin, and C.M. Rudenstam:

Fats and thrombus formation.
Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttgart)
5, 474, 1961

13. Berken, A., and M.Wolman: On the nature of the precipitate in
the generalized Shwartzman reaction.
J. Immunol. 89, 490, 1962

14. Biggs, R., A.S.Douglas, and R.G.Mac Farlane:

The initial stages of blood coagulation.
J.of Physiol. (London) 122, 538, 1953

15. Bleyl, U:

Fibrinolytische Aktivität der Leukocyten.
Vortrag im Rahmen des Gerinnungskolloqu.
an der Med.Klinik der Justus Liebig -
Universität in Gießen. 1968

16. Bohle, A., und H.J.Krecke: Über das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen
(sog.generalisierte Schwartzman-Phänomen)
des Menschen.
Klin. Wschr. 37, 803, 1959
17. Bohle, A., H.J.Krecke, F.Miller, und H.Sitte:
Über die Natur des sogenannten
Fibrinoids bei der generalisierten
Schwartzmanschen Reaktion. Elektronen-
mikroskopische Untersuchungen an
Kaninchennieren.
1st Int. Symp. Immunpathology, S. 339
Basel, Benno Schwabe 1958
18. Böhle, E., J.Bauke, E.Harmuth, und K.Breddins:
Untersuchungen über die Agglutination
der Blutplättchen nach Zufuhr ver-
schiedener Nahrungsfette.
Klin. Wschr. 43, 555, 1965
19. Braude, A.J., F.J.Carey, and M.Zalesky:
Studies with radioactive endotoxin.
II. Correlation of the physiologic
effects with distribution of radioactivi-
ty in rabbits injected with lethal doses
of *E. coli* endotoxin labelled with
radioactive sodium chromate.
J.clin. Invest. 34, 858, 1955
20. Clifton, E.E., and A.R. Burchell:
Inhibition of fibrinolysis by hyperlip-
emia. Thromb. Diath.haemorrh.
(Stuttg.) 5, 463. 1961
21. Collins, R.D., H.Robbins, and Ch.E. Mayes:
Studies of the generalized Schwartzman
reaction. Production of glomerular
thrombosis and renal cortical necrosis
by intraaortic thrombin infusion
in normal and leukopenic rabbits.
John Hopkins Med. J. 122, 375, 1968

22. Connor, W.E.: The acceleration of thrombus formation by certain fatty acids.
J.clin.Invest. 41, 1199, 1962
23. Connor, W.E., J.C. Hoak, and E.D. Warner: Massive thrombosis produced by fatty acid infusion.
J.clin.Invest. 42, 860, 1963
24. Day, A.J., P.R.S. Gould-Hurst, R. Steinborner, and M.L. Wahlquist: Removal of double-labelled lipid mixtures and double-labelled lipid preparations by reticulo-endothelial cells.
J.Atheroscler. Res. 5, 466, 1965
25. Des Prez, R.M., H.J. Horowitz, and W. Hook: Effects of bacterial endotoxin on rabbit platelets. I. Platelet aggregation and release of platelet factors in vitro.
J. exp. Med. 114, 857, 1961
26. Didisheim, P., and R. Songin Mibishan: Activation of Hageman Factor (F XII) by long-chain saturated fatty acids. Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 2, 346, 1963
27. Eikermann, H.: Sonderstellung und Therapie der Atherosklerose im arteriosklerotischen Krankheitsgeschehen.
Fortschr. Med. 74, 381, 1956
28. Epstein, M.D., and F.K. Beller: Species specificity of tissue activator in pregnant and non pregnant organisms.
Fed. Proc. 25, 620, 1966

29. Epstein, E., and A.J.Quick:

Effect of injecting platelet extract
intravenously.

Proc. Soc. exp. Biol.Med.)

N.Y.) 83, 453, 1953

30. Francois, A., M.Robey, and J.Thoyer-Rozart:

La vitamine E en obstétrique

Etude physiopath. Semaine des Hôp.

4064, 1955

31. Galton, M.:

Studies of the generalized Shwartzman
reaction in the pregnant golden hamster.

Amer. J.Path. 44, 613, 1964

32. Galton, M., T.Wong, and D.G.McKay:

Vasomotor changes in the pregnant

rabbit induced by bacterial endotoxin.

Fed.Proc. 19/2, 246, 1960

33. Good, R.A., and L.Thomas:

Studies on the generalized Shwartzman
reaction. II. The production of
bilateral cortical necrosis of the
kidneys by a single injection of
bacterial toxin in rabbits previously
treated with thorotrast or trypan blue.
J. exp. Med. 96, 625, 1952

34. Good, R.A., and L. Thomas:

Studies on the generalized Shwartzman
reaction.IV. Prevention of the local
and generalized Shwartzman reaction with
heparin.

J. exp. Med. 97, 871, 1953

35. Graeff, H., and F.K. Beiler:

Hematological studies during endotoxin
infusion in rabbits.

Thromb. Diathes.haemorrh. (Stuttg.)

20, 420, 1968

36. Hall, D.L., J.S.Broom, and J.G. Brunson:
Effects of epinephrine tolerance on the
Shwartzman phenomenon.
Amer. J.Path. 44, 431, 1964
37. Hardaway, R.M.:
Syndromes of disseminated intravascular
coagulation: With special reference to
shock and hemorrhage.
Springfield, I 11: Charles C. Thomas,
Publisher, 1966 USA, Illinois
38. Harders, H.:
Zur diätätisch induzierten und post-
operativen Thromboseneigung. Das
"Blood-Sludge" Phänomen. Erfassung
und thrombogenetische Bedeutung.
Thromb. Diathes.haemorrh. (Stuttgart)
1, 482, 1957
39. Hartert, H.:
Blutgerinnungsstudien mit der Thromb-
elastographie, einem neuen Unter-
suchungsverfahren.
Klin.Wschr. 26, 577, 1948
40. Hawkins, W.W., and S.Mockerjee:
Tocopherol phosphäte as a blood anticoa-
gulant and antilipæmic agent.
Proc. Cand. Fed. Biol. Sci. 22, 1958
41. Hecht, E.:
Lipoide und Gerinnungsaktivität des
Blutes und des Gewebes. Gefäßwand und
Blutplasma.
Symp. an der Med.Klinik d. Med.Akademie
Magdeburg 2.-3.10.1959 S. 197
Jena, Gustav Fischer Verlag, 1960
42. Hecht, E.:
Lipids in blood clotting.
Springfield, I 11: Charles C. Thomas,
Publisher, 1965 USA, Illinois

43. Heinz, N., und G. Traut: Über den Einfluss von Pyridoxalhydrochlorid auf den Serumcholesterinspiegel des Kaninchens.
Med. Exp. 4, 73, 1961
44. Hirsch, R.L., D.G. McKay, R.J. Traver, and R.K. Skraly:
Hyperlipidemia, fatty liver and bromsulphalein retention in rabbits injected intravenously with bacterial endotoxin.
J. Lipid. Res. 5, 563, 1964
45. Hjort, P.F., W. McGehee, and S. Rapoport:
I. Studies on the effect of granulocytes in the generalized Schwartzman reaction. Abstract of the Tenth Congress of the Int. Soc. of Hemat. Stockholm 1964
46. Holemans, R., L.S. Mann and C. Cope:
Fibrinolytic activity of renal venous blood and arterial blood.
Amer. J. Med. Sci. 254/3, 330, 1967
47. Horn, R.G., and S.S. Spicer:
Sulfated mucopolysaccharide in fibrinoid glomerular occlusions of the generalized Schwartzman reaction.
Amer. J. Path. 46, 197, 1965
48. Horowitz, H.J., R.M. Des Prez, and E.W. Hook:
Effects of bacterial endotoxin on rabbit platelets. II. Enhancement of platelet factor 3 activity in vitro and in vivo.
J. exp. Med. 116, 619, 1962
49. Horwitt, M.K.
Vitamin E and lipid metabolism.
Amer. J. clin. Nutrition 8, 451, 1960

50. Hutcherson, J.D., V.S. Le Quire, and R.L. Hamilton:

Inhibition of post-heparin-clearing factor
by the sera of rabbits made lipemic by
hemorrhage or by injection of Shears anti-
gen. Anat. Rec. 317, 130, 1958

51. Huth, K., und G. Karliczek:

Die Endotoxin-induzierte Hyperlipämie
des Kaninchens.

In: H. Bartelheimer und N. Heisig:

Aktuelle Gastroenterologie.

Verh. der 24. Tagung der Deutsch.

Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechsel-
krankheiten in Hamburg 1967, Georg

Thieme Verlag, Stuttgart 1968 S. 372

52. Huth, K., G. Müller-Berghaus, H.J. Krecke und H.G. Lasch:

Das Verhalten der Blutlipide beim
generalisierten Sanarelli-Schwartzman
Phänomen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med.
70, 437, 1964

53. Huth, K., W. Schoenborn, und Kl. Knorpp:

Experimentelle Verbrauchskoagulopathie
nach intravenöser Zufuhr von Fett und
Endotoxin. Throm. Diathes. haemorrh.
(Stuttg.) 17, 129, 1967

54. Jackson, D.P., R.C. Hartmann, and T. Busby:

Fibrinogenopenia complicating pregnancy.
Clinical and Laboratory studies.
Obstet. Gynec. 5, 223, 1955

55. Jannakopoulos, E.:

Untersuchungen der Serumfette beim
generalisierten Sanarelli-Schwartzman-
Phänomen der trächtigen Ratte.
Inaug. Diss. Gießen 1969

56. Jarvis, B.W. Dietary lipids and coagulation mechanism in rats fed a hyperlipemic diet. Arch. Path. (Chic.) 83, 364, 1967
57. Kaley, G., H. Demopoulos, and B.W. Zweifach: Occlusive vascular lesions induced by bacterial endotoxin in kidneys of pregnant rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 109, 456, 1962
58. Kamimura, M., S. Sato, J. Hennmi, and T. Sasaki: Influence of Vitamin E on human capillary permeability. Vitamins, Jap. Vit. Soc. 28, 129, 1963
59. Kaunitz, H., D.G. McKay, and R.E. Johnson: Studies of the generalized Shwartzman reaction induced by diet. VII. Lipid composition of serum and tissue in the Shwartzman reaction. Metabolism, 12, 996, 1963
60. Kay, J.H., and G.A. Balla: Antithromboplastic activity of monosodium alpha tocopherol phosphate and inositol phosphatide. Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.) 73, 465, 1950
61. Kleinmaier, G., K.Goergen, H.G. Lasch, H.-J.Krecke, und A.Bohle: Untersuchungen zur Frage der Gerinnungsstörungen beim Sanarelli-Shwartzman Phänomen (sog. generalisiertes Shwartzman Phänomen) des Kaninchens. Z. ges. exp. Med. 132, 275, 1959
62. Kliman, A., and D.G. McKay: The prevention of the generalized Shwartzman reaction by fibrinolytic activity. A.M. Arch. Path. 66, 715, 1958

63. Knisely, M.H., and L.H. Bloch:

Microscopic observations in intravascular agglutination of red cells and consequent sludging of blood in human diseases.

Anat. Rec. 82, 426, 1942

64. Körner, W.F., und N. Kleine:

Der Einfluß von Vitamin E auf die Stabilität der Erythrocyten und die praktische Anwendung dieser Erkenntnisse für die Blutkonservierung.

Int. Zschr. f. Vitaminforschung

35, 138, 1965

65. Koller, F.A., A. Loeliger, and F. Duckert:

Experiments on a new clotting factor (Factor VII). Acta haemat. (Basel)

6, 1, 1951

66. Kommerell, B., und H.D. Berger:

Untersuchungen zur Gerinnungsaktivität und Fibrinolyse bei alimentärer Lipämie.

Klin. Wschr. 37, 1029, 1959

67. Kováts, T.G., A.Reök, and S.Karády:

Lipoprotein pattern in the course of Schwartzman phenomenon.

Naturwissenschaften 45, 111, 1958

68. Kováts, T.G., A.Reök, G., G.Lázár, S.Tákáts, und P. Végh:

Veränderungen des Fettstoffwechsels während des Schwartzman-Phänomens und ihre klinische Bedeutung.

Z.Ges.Inn.Med. 16, 15, 1961

69. Kraus, H.H.

Vitamin E in Konkurrenz mit Dicumarinen und Heparinstoffen bei der Thrombosebehandlung. Zbl. f. Gynäk. 75, 1249, 1953

70. Kwaan, H.C., and A.J.S. McFadzean:
Inhibition of fibrinolysis in vivo by feeding cholesterol.
Nature (London) 179, 260, 1957
71. Langdell, R D., R.H. Wagner, K.M. Brinkhous, and C. Hill:
Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests.
J.Lab. Clin. Med. 41, 637, 1953
72. Lasch, H.G.
Untersuchungen zur Dynamik im System der Blutgerinnungsfaktoren ("latente Gerinnung") Habilitationsschrift, Heidelberg 1959
73. Lasch, H.G.
Alimentäre Fettzufuhr und Blutgerinnung
Med. Welt S. 324, 1961
74. Lasch, H.G.
Zur Pathophysiologie des Endotoxinschocks. In: Septischer Abort und bakterieller Schock
Herausgegeben von J. Zander 1968
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New-York S. 29
75. Lasch, H.G., D.L. Heene, K. Huth, und W. Sandritter:
Pathophysiology, clinical manifestation and therapy of consumption coagulopathy
Amer. J. Cardiol. 20, 381, 1967
76. Lasch, H.G., H.-J. Krecke, F. Rodriguez-Erdmann, H.H. Sessner, und G. Schütterle:
Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese und Therapie)
Folia Haemat. N.F. 6, 325, 1961
77. Lasch, H.G., F. Rodriguez-Erdmann, und H.-J. Krecke :
Quantitative und qualitative Veränderungen

der Thrombocyten beim Sanarelli-Schwartzman Phänomen.

Verh. dt. Ges. inn. Med. 66, 992, 1960

78. Lasch, H.G. F.Rodriguez-Erdmann, und K. Schimpf:

Antithrombin III und Antiblutthrombokinase bei experimenteller Verbrauchs-koagulopathie.

Klin. Wschr. 39, 645, 1961

79. Lasch, H.G., F. Rodriguez-Erdmann, und D. Westenhoefer:

Der Einfluss der Fibrinolyse auf den Verlauf des Sanarelli-Schwartzman Phänomen.

Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat. Wien 1961, S. 469, Karger Basel

80. Lasch, H.G., und L. Róka: Zur Prothrombinbildung in der Leber.

Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chemie 294, 30, 1953

81. Lasch, H.G., K. Schimpf, und W. Winnewisser:

Ist die Verkürzung der Blutgerinnungszeit nach alimentärer Fettbelastung medikamentös zu verhindern?

Med. Welt 23, 944, 1958

82. Lee, L.

Reticulo-endothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Schwartzman reaction. J. exp. Med. 115, 1065, 1962

83. Lerner, R.G., S.J. Rapoport, and J.M. Spitzer:

Endotoxin induced intravascular clotting: The need for granulocytes. Thromb. Diathes. haemorrh. (Stutt.)

20, 430, 1968

84. Lüscher, E.F.: Physiologische Bedeutung der Thromboocyten.
Schw. med. Wschr. 14, 345, 1956
85. Levin, J., and E. Beck: A re-appraisal of the role of blood
coagulation and platelets in the
generalized Schwartzman phenomenon.
Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)
15, 519, 1966
86. Mammen, E.F. Grundlage der Anticoagulantienbe-
handlung. Internist 10, 2, 1968
87. Mandel, E.A. A new anticoagulant, Vitamin B 6.
Results of a comparative study with
hydroxy chloroquine sulphate in vitro.
Nature 200, 590, 1963
88. Margaretten, W., J. Csavossy, and D.G. McKay: An electron microscopic study of
thrombin induced disseminated intra-
vascular coagulation.
Blood 29, 169, 1967
89. Margaretten, W., and D.G. McKay: The role of the platelet in the
generalized Schwartzman reaction.
J. exp. Med. 129, 585, 1969
90. Margaretten, W., H.O. Zunker, and D.G. McKay: Production of the generalized Schwartzman
reaction in pregnant rats by intravenous
infusion of thrombin.
Lab. Invest. 13, 552, 1964
91. Markarian, M., A. Lindley, J. J. Jackson, B.A. and A. Bannons: Coagulation factors in pregnant women
and premature infants with and without
respiratory distress syndrome.
Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)
17, 585, 1967

92. Mazzetti, G.M.:
Sull'azione anticoagulante "in vitro"
dell' alpha-tocopherole.
Acta Vitaminol. 10, 213, 1956
93. McKay, D.G.:
Disseminated intravascular coagulation.
An intermediary mechanism of disease.
P.B. Hoeber, New-York 1964
94. McKay, D.G., D.Gitlin, and J.M. Craig:
Immunochemical demonstration of
fibrin in the generalized Schwartzman
reaction. A.M. Arch. Path. (Chic.)
67, 270, 1959
95. McKay, D.G., J.F. Jewett, and D.E. Reid:
Endotoxin shock and the generalized
Schwartzman reaction in pregnancy.
Obstet. Gynec. 78, 546, 1959
96. McKay, D.G., and H. Kaunitz:
Studies on the generalized Schwartzman
reaction induced by diet.VI.Effect of
pregnancy on lipid composition of serum
and tissue.
Metabolism 12, 990, 1963
97. McKay, D.G., W.Margaretten, and I.Csavossy:
An electron microscopic study of the
effect of bacterial endotoxin on the
blood vascular system.
Lab. Invest 15, 1815, 1966
98. McKay, D.G., W.Margaretten, and L.Phillips:
The role of the leucocytes in the
generalized Schwartzman reaction.
Lab.Invest. 16, 511, 1967
99. McKay, D.G., W.Margaretten, and J.Rothenberg:
Blockade of the reticuloendothelial
system induced by dietary lipids.
Lab. Invest. 13, 54, 1964

100. McKay, D.G., and J.C. Merriam:

Vascular changes induced by bacterial
endotoxin during generalized Shwartzman
reaction. Effect of cortisone.
A.M.A. Arch.Path. 69, 542, 1960

101. McKay, D.G., G. Müller-Berghaus, and V. Cruse:

Activation of Hageman factor and the
generalized Shwartzman reaction.
Amer. J. Path. 54, 393, 1969

102. McKay, D.G., and F.J. Rowe: The effect on the arterial system of
bacterial endotoxin in the generalized
Shwartzman reaction.

Lab. Invest. 9, 117, 1960

103. McKay, D.G., and S.S. Shapiro:

Alteration in the blood coagulation system
induced by bacterial endotoxin. I. in vivo.
(generalized Shwartzman reaction)
J. exp. Med. 107, 353, 1958

104. McKay, D.G., and T.C. Wong:

Studies of the generalized Shwartzman
reaction produced by diet. I. Pathology.
J. exp. Med. 115, 1117, 1962

105. Mittenecker, E.:

Planung und statistische Auswertung von
Experimenten.
Wien: Deuticke (1968) 7. unveränd. Auflage

106. Müller-Berghaus, G.:

Das Sanarelli-Shwartzman Phänomen der
schwangeren Ratte.
In: Urbascheck. Endotoxinschock.
Symp. Okt. 1967 Heidelberg. Springer Verlag
Berlin-Heidelberg-New York

107. Müller-Berghaus, G., D. Goldfinger, W. Margaretten, and D.G. McKay:
Platelet factor 3 and the generalized
Shwartzman reaction.
Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)
18, 726, 1967
108. Müller-Berghaus, G., K. Huth, H.-J. Krecke, und H.G. Lasch:
Blutlipide und intravasale Gerinnung
in der Pathogenese des Sanarelli-
Shwartzman-Phänomens.
Schweiz. med. Wschr. 94, 1519, 1964
109. Müller-Berghaus, G., und H.G. Lasch:
Untersuchungen über Beziehungen
zwischen Gefäßwand und Gerinnungs-
faktoren beim Sanarelli-Shwartzman-
Phänomen.
Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)
18, 726, 1967
110. Müller-Berghaus G., and D.G. McKay:
Prevention of the generalized
Shwartzman reaction in pregnant rats
by alpha-adrenergic blocking agents.
Lab. Invest. 41, 276, 1967
111. Naimi, S., R. Goldstein, M.M. Nothman, G.F. Wilgram, and S. Proger:
Cardiovascular lesions and changes in
blood coagulation and fibrinolytic
associated with diet induced lipemia
in the rat.
J. clin. Invest. 41, 1708, 1962
112. Nicol, T., D.L.G. Bilbey, J. Cordingley, and C. Druce:
Response of the reticuloendothelial
system to stimulation with oestrogens.
Nature 192, 978, 1961

113. Nilson, I.M., and S. Kullander:

Coagulation and fibrinolytic studies
during pregnancy.

Acta obstet. Gynec. Scand.

46, 273, 1967

114. Nolan, J.P., and M.V. Ali:

Late effect of estrogen on endotoxin
response in the rat.

J.Lab. clin. Med. 71, 501, 1968

115. Nordöy, A.:

The influence of saturated fats,
cholesterol, corn oil and linsed oil
on experimental venous thrombosis in
rats.

Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)

13, 244, 1965

116. Nordöy, A.:

The influence of saturated fat,
cholesterol, corn oil and linsed oil
on the ADP induced platelet adhesiveness
in the rat.

Thromb. Diathes. haemorrh. 13, 543, 1965
(Stuttg.)

117. O'Brien, J.R.:

The effect of some fatty acids and
phospholipids on blood coagulation.

Brit. J.exp. Path. 38, 529, 1957

118. Oncley, J.L.:

Lipoproteins seen as carriers of
hormones and vitamins A and E in
blood plasma. 9th Ann. Conf. on
Protein metabolism

New Brunswick 30. Jan. 1953

119. Owren, P.A., A.J. Hellem, and A. Ødegaard:

Linolenic acid for the prevention of
thrombosis and myocardial infarction
Lancet 2, 957, 1964

120. Palmerio, C., S.C.Mings, E.Frank, and J.Fine:
The role of the sympathetic nervous system in the generalized Shwartzman reaction.
J. exp. Med. 115, 609, 1962
121. Pappenhagen, A.R., J.L.Koppel, and J.H.Olwin:
Observations on the in vitro effects of chylomiera, low density lipoproteins and phospholipids on human plasma euglobulin lysis.
Throm.Diathes.haemorrh.(Stuttg.)
2, 164, 1963
122. Pezold, F.A.:
Lipide und Lipoproteide im Blutplasma
Springer Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
123. Pfeleiderer, Th., und E.Morgenstern:
Zusammenhänge zwischen Phagocytose und Klebrigkeitsphänomen bei Thrombocyten. Verh. dtsch.. Ges. inn. Med. 72, 298, 1966
124. Phillips, L.:
Activation of plasminogen following intravascular coagulation.
Fed. Proc. 24/1, 236, 1965
125. Phillips, L.L.:
Modifications of the coagulation mechanism during pregnancy.
In Modern Trends in Human Reproductive Physiology 1 S. 190
Edited by H.M. Carey, London, Butterworths
126. Quick, A.J., J.G.Georgabos, and C.V.Hussey:
The clotting activity of human erythrocytes. Theoretical and clinical implications. Amer.J.Med.Sci.
228, 207, 1954

127. Ratnoff, D.D., and C.J.Menzie:

A new method for the determination of
fibrinogen in small samples of plasma.
J.Lab. clin. Med. 37, 316, 1951

128. Rauschenbach, G.:

Experimentelle Untersuchungen über
den Einfluß von Heparin und linol-
säurereichen Cholinphospholipiden
auf den Fett-, Kohlenhydrat- und
Intermediär Stoffwechsel bei Gesunden
Arteriosklerotikern.
Untersuchungen zur Frage der Klärin-
suffizienz bei der Arteriosklerose.
Innaugg.Diss. Frankfurt/Main 1967

129. Renaud, S.:

Anticoagulants in the prevention of
endotoxin induced phlebothrombosis
in the rat.
J.Lab.clin.Med. 66, 253, 1965

130. Riding, J.M., and D. Ellis:

Antiplasmin activity of beta
lipoproteins
J. Atheroscl. Res. 4, 189, 1964

131. Rodríguez-Erdmann, F.:

Studies on the Pathogenesis of the
generalized Schwartzman reaction.
I. Alteration in the coagulations
system during the generalized
Schwartzman reaction of pregnant
rabbits.
Thromb.Diathes.haemorrh.(Stuttg.)
12, 452, 1964

132. Rodríguez-Erdmann, F.:

II. Role played by experimentally
induced fibrinolysis.
Thromb.Diathes.haemorrh.(Stuttg.)
12, 462, 1964

133. Rodríguez-Erdmann, F.: III. Trigger mechanism for the activation of the prothrombin molecule.
Thromb, Diathes.haemorrh. (Stuttg.)
12, 471, 1964
134. Rodríguez-Erdmann, F.: Intravascular activation of the clotting system with phospholipids.
Production of the generalized Schwartzman reaction with platelet factor 3.
Blood 26, 541, 1965
135. Rodríguez-Erdmann, F., und H.G. Lasch:
Die Rolle von intravasalauf tretendem
Thrombin beim Sanarelli-Schwartzman
Phänomen. Verh. 8th Kongr. d. Europ.
Ges. f. Hämatol. Wien 1961, Karger,
Basel 1962
136. Rosenberg, J.C., R.C.Lillehei, J.Longerbeam, and B.Zimmermann:
Studies on haemorrhagic and endotoxin
shock in relation to vasomotor changes
and endogenous circulating epinephrine,
norepinephrine and serotonin.
Ann. of surgery 611, Okt. 1961
137. Rosenberg, J.C., R.C.Lillehei, W.H.Moran, B.Zimmermann:
Effect of endotoxin on plasma catecholamines and serum serotonin.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.)
102, 335, 1959
138. Sanarelli, G.: De la pathogénie du choléra:
Le choléra expérimental
Ann. Inst. Pasteur 38, 11, 1924
139. Sailer, S.: Über Einfluß alimentärer und paren-
teraler Fettzufuhr auf Blutgerinnung
und Fibrinolyse.
Wiener Med, Wschr. 42, 149, 1964

140. Scandrett, F.J.: Lipid metabolism during pregnancy.
In Modern Trends in Human Reproductive
Physiology 1 S. 215
Edited by H.M. Carey, London,
Butterworths 1963
141. Schayer, R.W. Relation ship of synthesis of histamine
to some biological actions of endo-
toxins. In: Bacterial Endotoxins
S. 183 Proc. of a Symp. held at the
Inst. of Microb. of Rutgers State
Univ. M. Landy. W. Braun
USA, Quinns, Boden Comp., Inc. Rahway
New Jersey
142. Schayer, R.W., A. Janoff, and B.W. Zweifach:
Suppression of rabbit histidine
decarboxylase activity by endotoxin.
Amer. J. Physiol. 204, 369, 1963
143. Schayer, R.W., und L. Gielow:
Steigerung der Histidindecaboxylase
Aktivität während des Endotoxinschocks.
Verh. deutsch. Path. Ges. 51, 271, 1967
144. Schimpf, K.: Latente Gerinnung.
Vortrag im Rahmen des Gerinnungs-
kolloquiums an der Med. Klinik der
Justus Liebig Univ. in Gießen. 1967
145. Schimpf, K., A. Cibelius, und R. Mardini:
Die physiologischen Inhibitoren der
Blutgerinnung bei pathologisch ge-
steigerter Gerinnbarkeit in vivo.
Klin. Wochr. 13, 637, 1964

146. Schneider, C.L.: Thromboplastin complications of late pregnancy.
In: Toxemias of pregnancy, human and veterinary, S. 163
A Ciba Foundation Symp., London
Churchill, 1950
147. Schneider, M.: Zur Pathophysiologie der verschiedenen Schockformen.
Bibl. haemat. 16, 10, 1963
148. Schulz, H. und J. Vedell: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage der Fettphagocytose und des Fetttransportes durch Thrombocyten.
Klin. Wschr. 40, 1114, 1962
149. Scott, G.B.D., and N. Blasczynski:
Tissue activator of plasminogen.
Possible relationship with the generalized Schwartzman reaction.
A.M.A. Arch. Path. (Chic.) 80, 70, 1965
150. Shaper, A.G., J.Kear., D.M.Macintosh, J.Kyobs, and D.Wjama:
Platelet count, platelet adhesiveness and aggregation and the mechanism of fibrinolytic inhibition in pregnancy and puerperium.
J.Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.
75, 433, 1968
151. Shapiro, S.S., and D.G.McKay:
The prevention of the generalized Schwartzman reaction with sodium warfarin.
J. exp. Med. 107, 377, 1958

152. Skrzydiewski, K., and S.Niewiarowski:
Influence of plasma lipoproteins on
the fibrinolytic activity.
Thromb.Diathes.haemorrh. (Stuttg.)
17, 482, 1967
153. Smith, St.P., J.W.Nuckolls, R.G.Horn, and R.D.Collins:
Pathogenesis of the generalized
Shwartzman reaction. Evaluation of
platelets as a mediator of the
suppressive effect of a nitrogen
mustard.
Arch. Path. 85, 459, 1968
154. Spaet, Th.:
Studies in vivo behavior of blood
coagulation product I in rats.
Thromb.Diath.haemorrh.(Stuttg.)
8, 276, 1962
155. Spaet, Th., and J. Cintron:
Clearance of blood coagulation
product in rabbits.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.)
8, 276, 1962
156. Spaet, Th., H.J.Horowitz, D.Franklin-Zucker, J.Cintron, and
J.J.Biezenski:
Reticuloendothelial clearance of blood
thromboplastin by rats.
Blood 17, 196, 1961
157. Stammeler, F.W.:
Toxemia of pregnancy induced by
progesterone in the rat.
Fed. Proc. 20, 408, 1961
158. Svanborg, A., and O.Vikrot:
Plasma lipid fractions, including
individual phospholipids, at various
stages of pregnancy.
Acta med. Scand. 178, 615, 1965

159. Symeonidis, A.: Eclampsia like condition in pregnant rats injected with progesterone.
J. Nat. Cancer Inst. 10, 711, 1949
160. Talbert, L.M., and R.D.Langdell: Normal values of certain factors in the blood clotting mechanism in pregnancy.
Amer.J.Obst. Gynec. 90, 44, 1964
161. Thomas, L. The role of epinephrine in the reactions produced by the endotoxins of gramnegative bacteria. I.
Hemorrhagic necrosis produced by epinephrine in the skin of endotoxin-treated rabbits.
J. exp. Med. 104, 865, 1956
162. Thomas, L., and R.A.Good: Studies on the generalized Shwartzman reaction I. General observations concerning the phenomenon.
J. exp. Med. 96, 605, 1952
163. Thomas, L., and R.R.Good: The effect of cortisone on the Shwartzman reaction.
The production of lesions resembling the dermal and generalized Shwartzman reactions by a single injection of bacterial endotoxin in cortisone-treated rabbits.
J. exp. Med. 95, 409, 1952
164. Thomas, L., B.Zweifach, and B.Benacerraf: Mechanisms in the production of tissue damage and shock by endotoxins.
Trans. Ass. Amer. Physicians 70, 54, 1957
165. Tomoda, Y.: Effect of Vitamin E on blood coagulation.
1. Experiment in vitro
Vitamins, Jap. Vit. Soc. 23, 251, 1961

166. Tomoda, Y.: 2. Experiment in vivo
Vitamins, Jap. Vit. Soc. 27, 442, 1963
167. Tsen, C.C., and C.C. Collier:
The protective action of tocopherol
against hemolysis of rat erythrocytes
by dialuric acid.
Can. J. Biochem. Physiol. 38, 957, 1960
168. Vick, J.A.: Endotoxinshock in the primate:
Treatment with phenoxybenzamine.
J. Clin. Invest. 43, 279, 1964
169. Wagh, D., and M.J. Pearl: Serotonin induced acute nephrosis and
renal cortical necroses in rats.
A morphologic study with pregnancy
correlations.
Amer. J. Path. 36, 341, 1960
170. Weber, E., S. Malessa, und H.G. Lasch:
Veränderungen der freien Thrombocyten-
nucleotide beime Sanarelli-Shwartzman
Phänomen.
Thromb. Diath., haemorrh. (Stuttg.)
2, 304, 1964
171. Weber, F., H. Weiser, und O. Wiss:
Bedarf an Vitamin E in Abhängigkeit
von der Zufuhr an Linolsäure
Z. Ernährungswiss. 4, 245, 196
172. Wendt, F., C. Koppler, K. Burckhardt, und A. Bohle:
Auslösbarkeit der generalisierten
Sanarelli-Shwartzman Reaktion trotz
extremer Granulocytopenie infolge
Stickstofflost.
Verh. dt. Ges. inn. Med. 73, 361, 1967

173. Whaley, W., F.P.Zuspan, G.H.Nelson, and R.P.Ahlquist:
Alteration of plasma free fatty acids
and glucose during labor.
Amer.J.Obstet.Gynec. 97, 875, 1967
174. White, F.N., G.Ross, L.Barajas, and E.D.Jacobsen:
Hemodynamics of endotoxinshock in the
rat and the effects of phenoxybenzamine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.)
122, 1025, 1966
175. Wiss, O., U.Gloor, und F.Weber:
Zum Wirkungsmechanismus des Vitamin E.
Helv.physiol. pharmacol. Acta
c 19, 20, 1962
176. Witte, S.:
Fettransport und Fettverwertung nach
oraler und intravasaler Fettzufuhr.
Hämatologische Veränderungen bei Fett-
zufuhr.
Medizin und Ernährung, Sonderheft
4, 57, 1963
177. Witte, S., H.Schön, D.Bressel, K.Th.Stricker, und W.Zeller:
Beziehung zwischen Blutlipiden und
Gerinnungsveränderungen nach Phosphatid-
und Triglyceridinfusionen.
Klin.Wschr. 42, 149, 1964
178. Wong, T.C.:
A study on the generalized Shwartzman
reaction in pregnant rats induced by
bacterial endotoxin.
Amer.J.Obstet.Gynec. 84, 786, 1962
179. Yamada, K., H.Kuzuya, M.Noda, T.Yokoyama, T.Oguri, and S.Hanai:
Effects of pyridoxal phosphate on blood
coagulation and fibrinolytic system.
J.Vitaminol.Jap.Vitamin Soc. 8, 262, 1962

180. Yamazaki, H., T.Shimamoto, H.Murase, and Takio Shimamoto:
Appearance of a platelet-clumping
substance in plasma of rabbits after
intravenous injection of agar solution,
bacterial endotoxin or adrenaline.
Blood 30, 792, 1967
181. Yanushko, T., and T.M.Kalishevskaia:
Role of the kidney in the humoral
functional of physiological anticoa-
gulative system. i.p. thrombin
influence on plasmin fibrinolytic
activity.
Dokl. Akad. Nauk SSSR 173
No. 1-33, 479, 1967
182. Zalkin, H., and A.L. Toppel:
Studies of the mechanism of Vitamin E
Action. IV. Lipide peroxidation in
Vitamin E deficient rabbit.
Arch.Biochem. a.Biophys. 88, 113, 1960
183. Zeller, J., W.Margaretten, and D.G.McKay:
Norepinephrine and the generalized
Shwartzman reaction in the rat.
Fed. Proc. 26/II, 627, 1967
184. Zweifach, B.W., A.L.Nagler, and L.Thomas:
The role of epinephrine in the reactions
produced by endotoxins of gramnegative
bacteria.
J.exp. Med. 104, 881, 1956
185. Zweifach, B.W., L.Thomas: Vascular manifesta tions of shock.
J, exp. Med.106, 385, 1957

Herrn Prof. Dr. H.G. Lasch danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und die Beurteilung dieser Arbeit.

Herrn Dr. G. Müller-Berghaus danke ich für die vielen Anregungen, für seine Hilfe und Unterstützung, die er mir jederzeit bei der Durchführung der Arbeit gewährte.

Am 21. Oktober 1943 wurde ich, Rolf Wilhelm Obst, in Düsseldorf geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch von 1950 - 1954 ging ich auf das naturwissenschaftlich-mathematische Leibniz-Gymnasium. Im Herbst 1955 wechselte ich auf das humanistische Gymnasium in Jülich über. Vom Herbst 1958 besuchte ich das humanistische Fürst Johann Ludwig-Gymnasium in Hadamar, an dem ich im Februar 1963 die Reifeprüfung ablegte. Im April 1963 wurde ich zu einem verkürzten Grundwehrdienst zur Bundeswehr eingezogen. Im Sommersemester 1964 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität in Gießen. Seit Oktober 1968 bin ich mit der Volksschullehrerin Agnes Obst geb. Funke verheiratet.

Die experimentellen Untersuchungen zu meiner Dissertation führte ich vom Januar bis Oktober 1968 durch. Im Wintersemester 1969/70 bestand ich die ärztliche Prüfung.

